



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 6.IX.1963 (P 102 508)

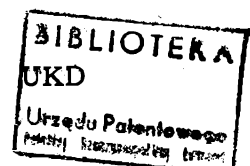
Pierwszeństwo: 7.IX.1962 Stany Zjednoczone
Ameryki

Opublikowano: 25.II.1966

Kl. 30h, 2/20

MKP A 61 k

15/10



Współtwórcy wynalazku: Ronald Eugene Aiello, Jacob Christopher Bauernfeind

Właściciel patentu: F. Hoffmann-La Roche & Co Aktiengesellschaft, Bazyleja (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania preparatów witaminowych

1

Wiadomo, że pasza dla drobiu i innych zwierząt hodowlanych musi być wzbogacona witaminami. W ostatnich latach wzbogacenie takiej paszy wykonywano w ten sposób, że dodawano do niej stabilne, suche, sypkie preparaty witaminowe. Jednakże już od dawna stwierdzono, że bydło, jak również owce, konie itd. wymagają takich ilości witamin, które przekraczają ilości podawane zwykle w obecnych dziennych dawkach paszowych. Dlatego istnieje zapotrzebowanie na stabilne, a prócz tego biologicznie wartościowe preparaty witaminowe, które podaje się w postaci zastrzyków, aby pokryć dodatkowe zapotrzebowanie witamin u zwierząt.

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania nowych preparatów witaminowych, w postaci klarownych emulgujących się roztworów, które w szczególności nadają się do iniekcji.

Według wynalazku około 70% wagowych postaci alkoholowej witaminy A, witaminy D, witaminy E lub ich mieszaninę miesza się z przynajmniej około 0,5% wagowymi estru polietylenoglikolu lub estru polioksyetylenosorbitanu z kwasami tłuszczowymi o 16—18 atomach węgla, jako środkami emulgującymi, oraz z około 1,0 do 10,0% wagowymi alkoholu benzylowego. Tak otrzymaną mieszaninę uzupełnia się następnie trójestrem glicerylowym nasyconego kwasu tłuszczowego o łańcuchu węglowym z 6—12 atomami węgla, mieszanym trójestrem glicerylowym nasyconych kwasów tłuszczowych o łańcuchu węglowym z 6—12 atomami wę-

2

gla lub mieszaniną takich trójestrów glicerylowych w ilości co najmniej 20% wagowych. W pewnych przypadkach preparaty mogą zawierać oprócz tego antyutleniacze.

W sposobie według wynalazku stosuje się postać alkoholową witaminy A. Witaminę D wprowadza się przede wszystkim w postaci witaminy D₂ (kalcyferolu) i witaminy D₃ (7-dehydrocholesterolu). Witaminę E stosuje się zasadniczo w postaci α-tokoferolu.

Zawartość składników witaminowych w preparatach witaminowych może się wahać w bardzo szerokich granicach. Składniki witaminowe mogą wynosić do około 70% wagowych bezwodnego produktu końcowego. Ilość ta może jednak wynosić również tylko około 4% wagowych.

W preparatach według wynalazku fazę rozpuszczalnikową dla rozpuszczalnych w tłuszczach witamin lub ich mieszanin stanowią ciekłe trójestry glicerylowe niskocząsteczkowych kwasów tłuszczowych. Jako ciekłe trójestry glicerylowe stosuje się bądź estry jednego tylko nasyconego kwasu tłuszczowego (trójestry symetryczne), bądź też trójestry kilku nasyconych kwasów tłuszczowych o długości łańcucha od 6—12 atomów węgla.

Jako rozpuszczalnik dla składników witaminowych może być na przykład stosowany trójester glicerylowy kwasów kapronowego, kaprylowego, kaprynowego lub laurynowego. Prócz tego może być stosowany ester glicerylowy otrzymany z mie-

szaniny tych kwasów. Prócz tego jako rozpuszczalnik dla składników witaminowych może być stosowana kombinacja wyżej wymienionych trójestrów glicerylu. Dla otrzymania szczególnie dobrego preparatu stosuje się jednak trójestry glicerylowe mieszanin kwasów tłuszczowych o ilości atomów węgla C_6-C_{12} . Poniżej dla uproszczenia opisu glicerydy te określane będą jako „ciekle trójglicerydy”.

Ciekle trójglicerydy mogą zawierać kwasy tłuszczowe w ilości atomów węgla C_{14} i więcej, przeważnie jednak zawierają nie więcej niż około 40% wagowych tego rodzaju wyższych kwasów tłuszczowych. Na ogół obecność w estrach kwasów tłuszczowych o ilości atomów węgla 14 i więcej w ilości do około 40% wagowych nie wywiera ujemnego wpływu na produkt końcowy lub właściwości tych estrów. Jest jednak korzystne stosowanie ciekłych trójglicerydów kwasów tłuszczowych zawierających 14 i więcej atomów węgla w ilości nie przekraczającej 10%. Ciekle glicerydy wprowadza się do preparatu w ilości co najmniej 20% wagowych.

W sposobie według wynalazku jako emulgator stosuje się ester polioksyetylenosorbitanowy kwasu tłuszczowego o 16—18 atomach węgla lub ester polietylenoglikolowy kwasu tłuszczowego o 16—18 atomach węgla. Przykładowo jako takie estry wymienia się estry polioksyetylenosorbitanowe kwasów palmitynowego, stearynowego, olejowego lub rycynowego oraz rycynooleinian polioksyetylenoglikolu-400, monooleinian polietylenoglikolu-600 itd. Monooleinian polioksyetylenosorbitanu jest najlepszym środkiem emulgującym do tego celu.

Ilość estrów kwasów tłuszczowych polioksyetylenosorbitanu i estrów kwasów tłuszczowych polietylenoglikolu wynosi co najmniej 0,5% wagowych końcowego produktu. Można jednakże je wprowadzić w ilości do około 20,0% wagowych. W razie potrzeby można stosować większe ilości środka emulgującego, jednakże obecność środka emulgującego w produkcie końcowym w ilości większej niż 20,0% wagowych jest na ogół zbędna i niewskazana. Stwierdzono, że szczególnie korzystne jest stosowanie około 1,0—10,0% wagowych monooleinianu polioksyetylenosorbitanowego.

Alkohol benzylowy wprowadza się w rozmaitych ilościach w zakresie od około 1,0—10,0% wagowych. Na ogół jednak jest wskazane stosować alkohol benzylowy w ilości około 2% wagowych.

Preparat witaminowy wytworzony sposobem według wynalazku odróżnia się od znanych preparatów tym, że zawiera dodatek emulgatora. Przy zmieszaniu palmitynianu witaminy A z olejem roślinnym i emulgatorem nie otrzymuje się klarownego i jednorodnego roztworu, przy czym produkt taki rozwarstwia się podczas składowania i nie może być potem już użyty, gdyż jedna warstwa zawiera całą witaminę, a druga warstwa nie zawiera jej wcale. Utrudnia to wyciągnięcie preparatu z opakowania oraz zmniejsza zdolność do dyspergowania. Jeżeli natomiast stosuje się postać alkoholową witaminy A, to otrzymuje się klarowny i jednorodny roztwór, który nie wykazuje powyższych wad. Dotychczas preparaty witaminy A o takich właściwościach nie było znane.

Po zmieszaniu preparatu z płynem tkankowym w mięśniu uzyskuje się dzięki dodatkowi emulgatora wystarczająco subtelną emulsję, która jest stosunkowo prędko resorbowana. Dobrze resorbowanie preparatu jest powodem tego, że już po niedługim czasie od iniekcji zwiększa się poziom witaminy A w wątrobie, a więc odkłada się fizjologiczna witamina A, która może być przez organizm zużytkowana. Przy chorobach, które mogą być leczone przez podawanie witaminy A po podaniu preparatu wytworzonego według wynalazku występuje natychmiast wyraźna poprawa stanu zdrowia.

Zaletą preparatu uzyskanego według wynalazku jest wyższe stężenie witaminy A w porównaniu ze znanymi preparatami. Te ostatnie zawierają 200 000 jednostek międzynarodowych na milimetr, podczas gdy preparat otrzymany sposobem według wynalazku może zawierać 500 000 do 2 000 000 j.m./ml. Dzięki temu można podawać pacjentom większe ilości witaminy A zawarte w mniejszej niż dotychczas objętości preparatu.

Dzięki stosowaniu sposobu według wynalazku po raz pierwszy osiągnięto wysokostężony preparat nadający się do iniekcji, umożliwiający odkładanie się fizjologicznej witaminy A w wątrobie.

Do preparatu mogą być ponadto wprowadzone przeciwutleniacze. Jako przeciwutleniacze można stosować butylowany hydroksyanizol, butylowany hydroksytoluen lub ich mieszaniny. Przeciwtleniacz stosuje się w przypadku sporządzania preparatu witaminy A lub mieszaniny witaminy A i witaminy D, natomiast nie jest on konieczny, gdy preparat sporządza się jedynie z witaminy E. W przypadku otrzymywania produktów, które zawierają bądź to samą witaminę A, bądź też mieszaninę witaminy A i witaminy D, lub wreszcie mieszaninę z tych witamin z witaminą E, stosuje się z korzyścią jako przeciwutleniacz mieszaninę butylowanego hydroanizolu i butylowanego hydroksytoluen. Na ogół przeciwutleniacz stosuje się w ilości 0,1—2,0% wagowych. Można również stosować większe ilości przeciwutleniacza, jednakże zwykle jego większe ilości nie są konieczne, a nawet są niewskazane. Najbardziej korzystny zakres wynosi 0,15—1,5% wagowych.

Sposób według wynalazku polega na tym, że przeciwutleniacz lub mieszaninę przeciwutleniaczy miesza się najpierw z alkoholem benzylowym aż do całkowitego rozpuszczenia. Rozpuszczanie można prowadzić w temperaturze pokojowej, jednakże powstawanie pożądanego roztworu można przyspieszyć przez ogrzanie mieszaniny do temperatury 50°C. Do otrzymanego roztworu wprowadza się następnie środek emulgujący, na przykład monooleinian polioksyetylenosorbitanu, po czym całość wprowadza się do składnika witaminowego i miesza. W końcu dodaje się ciekły gliceryd i miesza aż do otrzymania klarownego roztworu.

Opisany sposób wykonania nadaje się szczególnie do otrzymywania preparatów zawierających witaminę A. W przypadku otrzymywania produktu zawierającego zarówno witaminę A jak i witaminę D, jest wskazane dodawanie witaminy D ra-

zem z przeciwutleniaczem do alkoholu benzylowego. O ile przerabia się witaminę E w mieszaninie z witaminą A, otrzymuje się najlepszy wynik, jeżeli przeciwutleniacz, środek emulgujący i witaminę E rozpuści się w alkoholu benzylowym i ten roztwór dodaje się do witaminy A w postaci alkoholowej. Jeżeli jednak witamina E stanowi jedyny składnik witaminowy preparatu wskazane jest zmieszanie witaminy E i środka emulgującego aż do otrzymania klarownego produktu. Do tej mieszaniny następnie dodaje się ciekły trójgliceryd i alkohol benzylowy i miesza się aż do uzyskania klarownego roztworu.

Otrzymane według wynalazku preparaty są klarownymi roztworami o małej lub średniej lepkości. Są one odporne na działanie wysokiej i niskiej temperatury. Otrzymane preparaty mogą być w razie potrzeby rozcieńczane olejem roślinnym w każdym stosunku ilościowym. Oprócz tego preparaty te mogą być dodawane do wody i z nią mieszane. Otrzymuje się przy tym mleczną emulsję.

Otrzymywane według wynalazku preparaty witaminowe wykazują stosunkowo wysoką aktywność witaminową. Możliwe jest na przykład otrzymywanie preparatów o zawartości około 100 000 — 2 000 000 jednostek międzynarodowych witaminy A w jednym mililitrze. Korzystnie jest, gdy produkt zawiera około 500 000 jednostek międzynarodowych witaminy A w jednym mililitrze. Podobne wahania w aktywności witaminowej są możliwe w przypadku przerobu witaminy D, witaminy E lub ich mieszanin z postacią alkoholową witaminy A. Na ogół jednak w przypadku gdy jako substrat stosuje się witaminę D lub witaminę E albo ich mieszaninę w połączeniu z postacią alkoholową witaminy A, zawartość w produkcie witaminy D i/lub witaminy E jest uzależniona od zawartości witaminy A.

W normalnych warunkach produkt końcowy zawiera jedną jednostkę witaminy D na dziesięć jednostek witaminy A. Na przykład przy zawartości w produkcie 200 000 jednostek witaminy A w jednym mililitrze zawiera on odpowiednio również około 20 000 jednostek witaminy D na jeden mililitr. Podobnie odnosi się to do produktu, który zawiera 1.000.000 jednostek międzynarodowych witaminy A w jednym mililitrze i który zawiera odpowiednio około 100.000 jednostek międzynarodowych witaminy D w jednym mililitrze. Najkorzystniej jest, gdy produkt zawiera na przykład 500.000 jednostek międzynarodowych witaminy A w jednym mililitrze i 50.000 jednostek międzynarodowych witaminy D w jednym mililitrze.

O ile przerabia się witaminę E bądź to z samą witaminą A albo z witaminą A i witaminą D, korzystnie jest, gdy zawartość witaminy E w otrzymanym produkcie waha się w granicach od około 25 jednostek międzynarodowych do 600 jednostek międzynarodowych w 1 mililitrze. O ile jednak witamina E znajduje się jako jedyny składnik witaminowy, witaminę E wprowadza się w takiej ilości, aby otrzymać produkt, którego aktywność wynosi od około 600 jednostek międzynarodowych.

Preparaty otrzymane sposobem według wynalazku są nadzwyczaj przydatne do zapobiegania ewen-

tualnie łagodzenia awitaminozy u bydła i innych zwierząt domowych. Ze względu na swe jedyne w swoim rodzaju właściwości nadają się one zwłaszcza do iniekcji. Możliwe jest jednakże również dawanie tych preparatów zwierzętom do paszy albo do wody do picia. Szczególnie w przypadku zastrzyków domięśniowych otrzymywane sposobem według wynalazku preparaty wykazują bardzo dobre działanie. Reakcja biologiczna przy podawaniu dojelitowym preparatów zachodzi szybko i jest długotrwała. Prócz tego nie obserwuje się żadnych wyraźnych uszkodzeń tkanki o ile otrzymany zgodnie z wynalazkiem preparat w odpowiednich dawkach poddaje się drogą wstrzykiwań kozom, cielętom, indykom, bydłu itd.

Następujące przykłady objaśniają sposób według wynalazku. O ile nie podano inaczej, wszystkie przytoczone w przykładach części oznaczają części wagowe.

Przykład I. 5,0 g butylowanego hydroksytoluenu i 5,0 g butylowanego hydroksyanizolu dodaje się do 20,0 g alkoholu benzylowego i całość miesza. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury około 50°C, aż do rozpuszczenia mieszaniny przeciwutleniaczy w alkoholu. Następnie do otrzymanego roztworu dodaje się 40,0 g monooleinianu polioksosorbitanu, po czym całość wprowadza się do 400,0 g alkoholowego roztworu witaminy A. Stosowana postać alkoholowa witaminy A zawiera 3.100.000 jednostek międzynarodowych witaminy A na gram. Mieszaninę miesza się dokładnie z 530,0 g trójestru glicerylowego kwasu kapronowego. Otrzymuje się klarowny, bursztynowo zabarwiony roztwór o zawartości 1.000.000 jednostek międzynarodowych witaminy A w jednym mililitrze.

Przykład II. Postępuje się analogicznie jak w przykładzie I z tym wyjątkiem, że zamiast 530,0 g trójestru glicerylowego kwasu kapronowego, stosuje się tę samą ilość trójestru glicerylowego kwasów kapronowego, kaprylowego i kaprynowego. Mieszanina kwasów zawiera około 70% kwasu kaprylowego, około 25% kwasu kaprynowego i około 5% kwasu kapronowego.

Analogicznie jak w przykładzie I, otrzymuje się klarowny roztwór o bursztynowym zabarwieniu i o zawartości 1.000.000 jednostek międzynarodowych witaminy A w jednym mililitrze.

Przykład III. 3,8 g butylowanego hydroksytoluenu i 3,8 g butylowanego hydroksyanizolu dodaje się do 20,0 g alkoholu benzylowego i miesza się. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze 50°C, aż do rozpuszczenia przeciwutleniaczy w alkoholu. Następnie otrzymany roztwór razem z 40,0 g monooleinianu polioksosorbitanu dodaje się do 205,0 g postaci alkoholowej witaminy A (3.100.000 jednostek witaminy A na gram). Mieszaninę tę miesza się dokładnie, następnie dodaje się ją do 727,4 g trójestru glicerylowego kwasu kaprylowego.

Otrzymuje się klarowny roztwór o bursztynowym zabarwieniu i małej lepkości, który zawiera około 500.000 jednostek międzynarodowych witaminy A na jeden mililitr.

Przykład IV. Postępuje się analogicznie jak w przykładzie III, z tym wyjątkiem, że zamiast 724,4 g trójestru glicerylowego kwasu kaprylowego stosuje się tę samą ilość trójestru glicerylowego mieszaniny kwasów, kapronowego, kaprynowego i laurynowego. Mieszanina kwasów zawiera około 65% kwasu kaprylowego, około 25% kwasu kaprynowego i około 9% kwasu laurynowego oraz około 1,0% kwasu kapronowego.

Otrzymuje się klarowny, bursztynowo zabarwiony roztwór, zawierający 500.000 jednostek międzynarodowych witaminy A w jednym mililitrze.

Przykład V. 1,25 g butylowanego hydroksytoluenu i 1,25 g butylowanego hydroksyanizolu dodaje się do 80 g postaci alkoholowej witaminy A. Powstałą mieszaninę ogrzewa się do temperatury około 60°C. Następnie dodaje się 10,0 g monooleinianu polioksyetylenosorbitanu i miesza się dokładnie, po czym dodaje się 20,0 g alkoholu benzylowego i roztwór miesza się. Otrzymany roztwór dodaje się w końcu do 887,5 g trójestru glicerylowego kwasu kaprynowego i dobrze miesza się ze sobą.

Otrzymuje się klarowny, słabo lepki, bursztynowo zabarwiony roztwór, zawierający 200.000 jednostek międzynarodowych witaminy A w jednym mililitrze.

Przykład VI. Postępuje się analogicznie jak w przykładzie V, z tą różnicą, że zamiast 887,5 g trójestru glicerylowego kwasu kaprynowego stosuje się tę samą ilość trójestru glicerylowego mieszaniny kwasów, kapronowego, kaprylowego, kaprynowego i laurynowego. Mieszanina kwasów składa się z około 65% kwasu kaprylowego, 25% kwasu kaprynowego, 9% kwasu laurynowego i około 1% kwasu kapronowego.

Otrzymany produkt jest klarownym, bursztynowo zabarwionym, słabo lepkim roztworem, zawierającym 200.000 jednostek międzynarodowych witaminy A w jednym mililitrze.

Przykład VII. 1,45 g witaminy D₂ (kalcyferolu) 40.000.000 jednostek międzynarodowych na 1 g), 3,80 g butylowanego hydroksytoluenu i 3,80 g butylowanego hydroksyanizolu rozpuszcza się w 20,0 g alkoholu benzylowego w temperaturze około 50°C. Otrzymany roztwór razem z 40,0 g monooleinianu polioksyetylenosorbitanu, dodaje się do 205 g postaci alkoholowej witaminy A (3.100.000 jednostek międzynarodowych na 1 g). Otrzymaną mieszaninę dodaje się do 725,95 g trójestru glicerylowego kwasu kaprylowego. Miesza się aż do otrzymania klarownego produktu.

Otrzymuje się klarowny, słabo lepki, brunatno zabarwiony roztwór, zawierający 500.000 jednostek międzynarodowych witaminy A w jednym mililitrze i 50.000 jednostek międzynarodowych witaminy D₂ w jednym mililitrze.

Przykład VIII. Postępuje się analogicznie jak w przykładzie VII, z tą różnicą, że zamiast 725,95 g trójestru glicerylowego kwasu kaprylowego stosuje się taką samą ilość estru trójglicerylo-

wego mieszaniny kwasów kapronowego, kaprylowego, kaprynowego i laurynowego oraz w miejsce 40,0 g monooleinianu polioksyetylenosorbitanu stosuje się taką samą ilość polietyleno-600 monooleinianu. Część kwasowa estru trójglicerylowego składa się z około 65% kwasu kaprylowego, około 25% kwasu kaprynowego, około 9% kwasu laurynowego i około 1,0% kwasu kapronowego.

Otrzymuje się klarowny, o małej lepkości, bursztynowo zabarwiony roztwór, zawierający 500.000 jednostek międzynarodowych witaminy A w jednym mililitrze i około 50.000 jednostek międzynarodowych witaminy D₂ w jednym mililitrze.

Przykład IX. 3,8 g butylowanego hydroksytoluenu i 3,8 g butylowanego hydroksyanizolu dodaje się do 20,0 g alkoholu benzylowego w temperaturze 50°C i rozpuszcza się w nim. Otrzymany roztwór, razem z 40,0 g monooleinianu polioksyetylenosorbitanu i 105,0 g witaminy E (α-tokoferolu) (1.100 jednostek międzynarodowych na 1 g) dodaje się do 205,0 g postaci alkoholowej witaminy A (3.100.000 jednostek międzynarodowych na 1 g) i dokładnie miesza się razem. Następnie dodaje się 622,4 g trójestru glicerylowego mieszaniny kwasów kaprylowego, kaprynowego i kapronowego i miesza się aż do otrzymania klarownego produktu. Część kwasowa estru składa się z około 70% kwasu kaprylowego, około 25% kwasu kaprynowego i około 5% kwasu kapronowego.

Otrzymany produkt jest bursztynowo zabarwionym roztworem o małej lepkości, który zawiera 500.000 jednostek międzynarodowych witaminy A w jednym mililitrze i 100 jednostek międzynarodowych witaminy E w jednym mililitrze.

Przykład X. 1,45 g witaminy D₂ (kalcyferolu), (40.000.000 jednostek międzynarodowych na 1 g), 3,80 g estru butylowego hydroksytoluenu i 3,80 g butylowanego hydroksyanizolu dodaje się do 20,0 g alkoholu benzylowego i rozpuszcza się w temperaturze około 50°C. Otrzymany roztwór razem z 52,50 g witaminy E (α-tokoferol), (1.100 jednostek międzynarodowych na 1 g) oraz 40,9 g monooleinianu polioksyetylenosorbitanu dodaje się do 205,0 g postaci alkoholowej witaminy A (3.100.000 jednostek międzynarodowych na 1 g). Otrzymaną mieszaninę miesza się dokładnie, a następnie dodaje się 673,45 g trójestru glicerylowego mieszaniny kwasów kaprynowego, kaprylowego, kapronowego i laurynowego i miesza się razem. Stosowany ester glicerylowy był taki sam jak w przykładzie VIII.

Otrzymuje się klarowny, o małej lepkości, bursztynowo zabarwiony roztwór o zawartości 500.000 jednostek międzynarodowych witaminy A w jednym mililitrze, 50.000 jednostek międzynarodowych witaminy D₂ w jednym mililitrze i 50 jednostek międzynarodowych witaminy E w jednym mililitrze.

Przykład XI. 500,0 g witaminy E (α-tokoferol) (1.100 jednostek międzynarodowych na 1 g) dodaje się do 40,0 g monooleinianu polioksyetylenosorbitanu i dokładnie miesza aż produkt stanie się klarowny. Następnie dodaje się 440,0 g trójestru

glicerylowego mieszaniny kwasów kaprynowego, kaprylowego, kapronowego i laurynowego oraz 20,0 g alkoholu benzyłowego. Całość miesza się dokładnie i otrzymuje klarowny, brunatno zabarwiony roztwór, o małej lepkości, zawierający 500 jednostek międzynarodowych witaminy E w jednym mililitrze. Stosowany trójester glicerylowy jest taki sam jak stosowany w przykładzie VIII.

Przykład XII. Postępuje się analogicznie jak w przykładzie XI, z tą różnicą, że zamiast 440,0 g trójestru glicerylowego mieszaniny kwasów kaprynowego, kaprylowego, kapronowego i laurynowego stosuje się taką samą ilość trójestru glicerylowego mieszaniny kwasów kaprynowego, kaprylowego, i kapronowego oraz zamiast 40,0 g monooleinianu polioksyetylenosorbitanu tę samą ilość rycynoolejanu polietylenoglikolu-400. Ester trójglicerylowy jest taki sam jak stosowany zgodnie z przykładem II.

Otrzymuje się klarowny, brunatno zabarwiony roztwór, który zawiera 500 jednostek międzynarodowych witaminy E w jednym mililitrze.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania ciekłych preparatów witaminowych zawierających emulgator i ewentualnie przeciwutleniacz, **znamienny tym**, że około 70% wagowych postaci alkoholowej witaminy A, witaminy D, witaminy E lub ich mieszaniny,

miesza się z co najmniej około 0,5% wagowymi estru polietylenoglikolowego lub estru polietylenosorbitanowego kwasów tłuszczowych o 16—18 atomach węgla jak emulgatora, z około 1,0—10% wagowych alkoholu benzyłowego i ewentualnie z przeciwutleniaczem w ilości 0,1—2% wagowych, po czym całość uzupełnia się trójestrem glicerylowym nasyconego kwasu tłuszczowego o długości łańcucha 6—12 atomów węgla, mieszanym estrem trójglicerylowym nasyconych kwasów tłuszczowych o długości łańcucha 6—12 atomów węgla lub mieszaniną takich estrów glicerylowych w ilości co najmniej 20% wagowych.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako przeciwutleniacz wprowadza się butylowany hydroksyanizol butylowany hydroksytoluen lub ich mieszaninę najkorzystniej w ilości 0,15—1,5%.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że środek emulgujący wprowadza się w ilości około 0,5—20,0% wagowych preparatu.
4. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że jako emulgator stosuje się monooleinian polioksyetylenosorbitanu.
5. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że jako emulgator stosuje się monooleinian polietylenoglikolu-600.
6. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że jako emulgator stosuje się rycynooleinian polietylenoglikolu-400.