



(12) PATENTSKRIFT

Patent- og
Varemærkestyrelsen

(51) Int.Cl.: A 61 K 9/16 A 61 K 31/07 A 61 K 47/00

(21) Patentansøgning nr: PA 1987 01775

(22) Indleveringsdag: 1987-04-07

(24) Løbedag: 1987-04-07

(41) Alm. tilgængelig: 1988-10-08

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 2004-05-10

(73) Patenthaver: DSM IP Assets B.V., Het Overloon 1, NL-6411 TE Heerlen, Holland

(72) Opfinder: Leonard Joseph Scialpi, 44 Sleepy Hollow Road, Andover, N.J. 07821, USA

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft A/S, Sundkrogsgade 9, 2100 København Ø, Danmark

(54) Benævnelse: Fremgangsmåde til fremstilling af vitaminpræparater samt de således fremstillede præparater

(57) Sammendrag:

Præparater i småperleform, der indeholder ét eller flere fedtopløselige vitaminer og/eller ét eller flere carotenoider, og som fremstilles ved de trin, at der dannes en emulsion indeholdende det aktive materiale, vand, gelatine og en sukker, emulsionen omdannes til smådråber, smådråberne opsamles i en masse af et stivelsesagtigt pulver på en sådan måde, at smådråberne holdes adskilt fra hinanden, indtil deres partikulære form er permanent etableret, og de vundne partikler skilles fra det stivelsesagtige opsamlingspulver, har, når de varmebehandles ved en temperatur på fra ca. 90°C til ca. 180°C, overlegen stabilitet når de udsættes for foderpelleteringsprocesser.

Den foreliggende opfindelse angår en hidtil ukendt fremgangsmåde til fremstilling af præparater indeholdende fedtopløselige vitaminer og/eller carotenoider samt de således fremstillede præparater.

- 5 Inden for den kendte teknik kendes der allerede pulverpræparater af fedtopløselige vitaminer, hvilke præparater er nyttige til administration som sådanne og også til formulering af farmaceutiske doseringsformer, fx tabletter, kapsler, pulvere og lignende, og til fremstilling af dyrefoder. US.P 2.756.177 beskriver en fremgangsmåde til fremstilling af tørre, fritflydende pulvere ved dannelse af en emulsion indeholdende et vitaminaktivt
- 10 materiale, vand, gelatine og/eller acaciegummi og en sukkerart, omdannelse af emulsionen til smådråber, opsamling af de individuelle smådråber i en masse af stivelsesagtigt pulver på en sådan måde, at de ud fra smådråberne dannede vitaminaktive partikler holdes adskilt fra hinanden, indtil deres partikelform er fastlagt, og adskillelse af de vitaminaktive partikler fra det stivelsesagtige opsamlingspulver. Det vitaminholdige
- 15 pulver fremstillet ifølge den ovenstående fremgangsmåde er vandopløseligt og udviser tilfredsstillende stabilitetsegenskaber til de fleste anvendelser. Materialet har imidlertid problemer med hensyn til at modstå spændingspåvirkningerne ved pelletering, når det anvendes til berigelse af dyrefoder. Det vitaminholdige materiale har tendens til at tabe sin fysiske integritet under foderpelleteringsprocessens temperatur-, fugtigheds- og tryk-
- 20 betingelser, hvilket resulterer i tab af fysisk integritet i produktet og nedsætter det fedtopløselige vitamins stabilitet.

- Det er et vigtigt formål med opfindelsen at tilvejebringe et vitamin- eller et carotenoidholdigt præparat i form af småperler, som udmærker sig ved høj stabilitet og
- 25 potens. Et yderligere formål er at tilvejebringe småperler, som vil modstå foderpelleteringsprocessens temperatur, fugtighed og tryk uden at miste deres fysiske integritet. Endnu et formål er at tilvejebringe et præparat, som er uopløseligt i vand, bevarer biotilgængelighed og udviser overlegen stabilitet, når de pelleteres.

- 30 Alle disse formål er blevet opnået ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse.

- Denne fremgangsmåde til fremstilling af præparater i småperleform indeholdende ét eller flere fedtopløselige vitaminer og/eller ét eller flere carotenoider omfatter de trin, at der dannes en emulsion indeholdende det aktive materiale, vand, gelatine og en reducerende
- 35 sukkerart, emulsionen omdannes til smådråber, smådråberne opsamles i en masse af stivelsesagtigt pulver på en sådan måde, at smådråberne holdes adskilt fra hinanden, indtil deres partikulære form er permanent etableret, og de vundne partikler adskilles fra det stivelsesagtige opsamlingspulver, og hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at disse partikler varmebehandles ved en temperatur på fra ca. 90°C til ca. 180°C.

- 40 I overensstemmelse med fremgangsmåden ifølge opfindelsen gør varmebehandlingstrinnet småperlernes gelatinematrix uopløselig ved en reaktion mellem sukkerartens carbonylgruppe og gelatinemolekylets frie aminogrunder. De resulterende småperler er uopløselige i vand og udviser forøget stabilitet over for kraftpåvirkningerne ved foderpelle-

tering. Tværbindingprocessen udnytter de ingredienser, der anvendes ved fremstilling af perlen, og kræver ikke tilsætning af et tværbindingmiddel eller additiv til præparatet.

Fedtopløselige vitaminaktive materialer, som kan anvendes ved udøvelse af den foreliggende opfindelse, er vitaminholdige olier, provitaminer og rene eller i det væsentlige rene vitaminer, både naturlige og syntetiske, eller kemiske derivater deraf og blandinger deraf. Af særlig interesse er fremstilling af småperler indeholdende vitamin A-aktive materialer, mere specifikt vitamin A-acetat eller vitamin A-palmitat, men opfindelsen tænkes at omfatte småperler indeholdende et hvilket som helst fedtopløseligt vitaminaktivt materiale, fx vitaminerne A, D, E eller K, et carotenoid såsom pbp-caroten, astaxanthin, canthaxanthin og lignende eller blandinger af sådanne materialer.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er endvidere anvendelig til fremstilling af fedtopløselige lægemidler indeholdende ét eller flere fedtopløselige vitaminer og/eller ét eller flere carotenoider. Slutproduktet i dette tilfælde ville ikke være opløseligt i maven men er opløseligt i tarmsaft.

Det første trin ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen omfatter emulgering af det aktive materiale med vand, gelatine og en reducerende sukkerart.

Ved udøvelse af den foreliggende opfindelse kan der anvendes en hvilken som helst gelatine, som har en bloom-værdi i området fra praktisk taget 0 til ca. 300. Der kan anvendes både type A og type B gelatine.

Blandt de sukkerarter, der anvendes ved dannelse af de heri anvendte emulsioner, er fructose, glucose, lactose, maltose og invertsukker (blanding af glucose og fructose). Endvidere kan højfructosemajssirupper (blandinger af fructose og dextrose) også anvendes ved udøvelse af opfindelsen.

Små mængder af andre bestanddele, deriblandt antioxidanter såsom butyleret hydroxyanisol (BHA), butyleret hydroxytoluen (BHT), ethoxyquin (6-ethoxy-1,2-dihydro-2,2,4-trimethyl-quinolin) og lignende, humectanter såsom glycerol, sorbitol, polyethylenglycoler, propylenglycol og lignende, emulgatorer såsom lecithin, extendere og solubiliseringmidler og farvestoffer, kan også inkorporeres i emulsionerne.

Fremstillingen af den vitamin- og/eller carotenoidholdige emulsion kan udføres ved metoder, som vil være indlysende for fagfolk. Som eksempel på en fremgangsmåde, som viste sig at være tilfredsstillende, kan nævnes følgende: Gelatinen opløses i vand ved hjælp af moderat opvarmning, og den aktive substans dispergeres eller emulgeres derefter i gelatineopløsningen. Sukkerarten samt yderligere bestanddele kan introduceres i blandingen enten før eller efter tilsætning af det aktive materiale. Blandingens agiteres, indtil alle dispersoider er fordelt ensartet, om nødvendigt ved at passere blandingen gennem en homogenisator.

- Det stivelsesagtige pulver, som anvendes ved fremgangsmåden til at opsamle emulsionssmådråberne, kan bestå udelukkende af stivelse og/eller en stivelse, der er kemisk modificeret på en sådan måde, at den i højere grad bibringes de egenskaber, som findes at være ønskelige i opsamlingspulveret, således som det er anført nedenfor.
- 5 Opsamlingspulveret kan også, ud over stivelsen og/eller den modificerede stivelse, indeholde mindre mængder smøremidler og andre modificeringsmidler såsom talkum, kiselsyre, meltyper, hydrogenerede fedtstoffer og metalsalte af højere fedtsyrer, fx calciumstearat. Opsamlingspulveret bør have følgende egenskaber: Det bør være i det væsentlige uopløseligt i koldt vand og bør endvidere være modstandsdygtigt over for befugtning med
- 10 vand; det bør have en betragtelig kapacitet til at absorbere og/eller adsorbere vand; og det bør være fritflydende. En vigtig egenskab hos opsamlingspulveret er, at dets fugtindhold skal være under ca. 10%. Det ønskede fugtindhold kan let opnås ved tørring af de kommercielt tilgængelige stivelser eller kemisk modificerede stivelser.
- 15 Et foretrukket opsamlingspulver består i det væsentlige udelukkende af en stivelse, der er modificeret til at indeholde hydrofobe grupper, således at det i en højere grad end umodificeret stivelse har egenskaber med hensyn til fritflyden og modstandsdygtighed over for befugtning med vand. Stivelsesderivater af denne type, mere specifikt stivelsesester, er beskrevet fx i USP 2.613.206. En fritflydende stivelsesester, der er
- 20 modstandsdygtig over for befugtning med vand, og som er kommercielt tilgængelig under betegnelsen "Dro-Flo" og forhandles af National Starch Products, Inc., New York, New York, USA, har vist sig at være egnet til anvendelse som den specifikke stivelsesester for en foretrukken udførelsesform af opfindelsen. Som anført skal "Dry-Flo" tørres for at reducere dets fugtindhold før anvendelse.
- 25
- Indføringen af smådråber af emulsionen, der indeholder det aktive materiale, i opsamlingspulveret kan ligeledes udføres ved forskellige metoder, som vil være indlysende for fagfolk. Et vigtigt koncept ved udøvelsen af dette trin ifølge opfindelsen er at holde de partikler, der dannes i opsamlingspulveret af emulsionssmådråberne, adskilt fra hinanden i
- 30 tilstrækkelig lang tid til, at de vil blive "skabt". Dvs., at partiklerne bør holdes adskilt fra hinanden, indtil deres partikulære form er etableret permanent ved tab af vand, fx i en sådan grad, at de ikke vil agglomerere eller vokse sammen under de hårdeste betingelser ved den videre forarbejdning, fx når partiklerne spredes ud for at tørre på bakker ved ca. 45°C. Omdannelsen af emulsionssmådråber til "skabte" partikler kan indlysende nok opnås
- 35 på forskellige måder. Fx kan man lade emulsionssmådråberne falde ved hjælp af en bevægelig dyse på et stationært lag af opsamlingspulver med et sådant ruminterval, at smådråberne ikke løber sammen. Alternativt kan opsamlingspulveret foreligge som et bevægeligt lag (fx som på et transportbånd) under en fast dyse, der er justeret til at lade smådråberne falde med en sådan hastighed, at smådråberne ikke løber sammen i
- 40 pulveret. Endnu en metode er repræsenteret ved at sprøjte emulsionssmådråber ind i en agiteret masse af opsamlingspulver som i en tromletumbler eller i en beholder forsynet med en omrører. Den specifikke metode, der anvendes, er ikke opfindelsens essens. Imidlertid omfatter en foretrukken fremgangsmåde indføring af en spray af emulsionssmådråber i en agiteret sky eller suspension i luft af partiklerne af opsamlingspulver. Som

- illustration af sidstnævnte omfatter en fremgangsmåde, som har vist sig at være nyttig ved produktion i store mængder, at emulsionen tvinges gennem et roterende sprøjtehoved, som har flere rækker små dyser deri, ind i en suspension i luft af det pulveriserede stivelsesagtige materiale, som er indeholdt i og agiteret af en roterende
- 5 cylindrisk tromle, idet tromlen og sprøjtehovedet roterer i modsatte retninger således, at skyen eller suspensionen af det stivelsesagtige pulver i luft hvirvler på en måde med modsat rotation af den indkommende emulsionspray. Det har vist sig at være fordelagtigt at inkludere pulveriseret tørre af flydende carbondioxid i stivelseslejet med henblik på at fluidisere og køle stivelsen til under 10°C.
- 10 Separationen af partiklerne fra opsamlingspulveret kan foretages ved operationer, som i og for sig er konventionelle. Det har vist sig at være hensigtsmæssigt simpelthen at føde blandingen af pulvere og partikler til et rystenet af en størrelse, der er valgt således, at det kan tilbageholde partiklerne og lade opsamlingspulveret passere. Det er fordelagtigt at
- 15 justere de betingelser, under hvilke emulsionsdråberne dannes, fx dyseåbningsstørrelse, viskositet og procentuelt vandindhold i emulsionen etc., således som det vil være indlysende for fagfolk, på en sådan måde, at den endelige størrelse af partiklerne er i det væsentlige fuldstændigt inden for det område, som vil passere gennem et net med en maskevidde på 1,68 mm og blive tilbageholdt på et net med en maskevidde på 74 µm. En
- 20 foretrukken partikelstørrelse til dyrefoderformuleringer er i det område, som vil passere gennem et net med en maskevidde på 841 µm og blive tilbageholdt på et net med en maskevidde på 88 µm. Det stivelsesagtige opsamlingspulver vælges således, at det har en mindre partikelstørrelse, idet det er klart, at for et hvilket som helst ønsket partikelstørrelsesområde vil partiklerne af det anvendte opsamlingspulver være valgt i et område med
- 25 en betragteligt mindre størrelse. En foretrukken størrelse for opsamlingspulveret er i det område, som vil passere i det væsentlige fuldstændigt gennem et net med en maskevidde på 74 µm.

- Partiklerne indeholdende det aktive materiale og som er dannet i opsamlingspulveret ved
- 30 hjælp af emulsionssmådråber, bør tørres til et fugtindhold på under 10% og fortrinsvis ca. 4-6%. Partiklerne kan tørres ved forskellige metoder. Opsamlingspulveret bevirker i sig selv en vis grad af tørring for så vidt, at det absorberer og adsorberer en del af det vand, der er indeholdt i emulsionsdråberne, og denne tørring initierer "størknings"-fænomenet (dvs. omdannelsen af smådråberne til partikler, som vil bibeholde deres partikulære form
- 35 selv ved kontakt med andre lignende partikler under den videre forarbejdning). Det tilbageværende vand kan fjernes ved forskellige metoder. Fx kan man tørre hele massen, dvs. opsamlingspulveret indeholdende partiklerne deri, og derefter skille opsamlingspulveret fra de tørrede partikler. Det foretrækkes at skille partiklerne fra kort efter de er dannet i pulveret, dvs. efter at deres partikulære form er blevet permanent
- 40 etableret, men inden de er fuldstændigt tørre, derefter tørre partiklerne, som er i det væsentlige fri for opsamlingspulver, fx ved at udsætte dem for luft ved stuetemperatur eller ved moderat opvarmning i en ovn ved 37-45°C.

Varmebehandling af de således vundne småperlekompositioner ved en temperatur på fra

ca. 90°C i ca. 2 timer til ca. 180°C i mindre end ca. 1 minut og fortrinsvis fra ca. 105°C i 60 minutter til 150°C i 10 minutter resulterer i tværbinding af gelatinesukkermatrixen.

Analysen af småperler fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen indikerer intet tab af fx vitamin A med forarbejdning; faktisk øgedes potensen proportionalt med tabet af residualfugt i småperlerne. Reaktionen involverer suktermolekylets carbonylgruppe sammen med gelatinemolekylets frie aminogru-
5 sammen med gelatinemolekylets frie aminogru-
p- perler tværbundet ved denne teknik er uopløselige i kogende vand og har bedre stabilitet over for de betingelser, der anvendes ved pelletering af småperlerne til dyrefoderkompositoner.

- 10 Småperler tværbundet ved denne teknik er uopløselige i kogende vand og udviser egenskaberne som hos et enterisk overtræk; mere specifikt kun lidt eller ingen opløsning i mavevæske (pH p/p1), men fuldstændig opløselige i tarmvæske (pH p/p8). Disse karakteristika kan være nyttige for en hvilken som helst substans (vitamin, lægemiddel, carotenoid, etc.), som nedbrydes af mavens sure miljø og/eller absorberes bedre i tarmkanalen. Nettovirkningen af en sådan modifikation er forbedret biotilgængelighed i målorganismen.

En vigtig fordel ved denne tværbindingsmetode er, at småperlerne bibeholder deres initiale opløsningsprofil under lagring. Aldehyd- (fx formaldehyd, glycerinaldehyd) eller

- 20 ketontværbindinger har tendens til at fortsætte med at polymerisere med tiden, hvilket resulterer i nedsat biotilgængelighed. Simulerede mave- og tarmvæsker blev anvendt til at bestemme in vitro-opløsningen af disse præparater. Udvalgte formuleringer blev bedømt i indledende biotilgængelighedsundersøgelser ved kyllingeleveroplageringsmetoden under anvendelse af et enkelt dosisniveau (10.000 IU/kg foder). Resultaterne vist nedenfor in-
25 dikerer, at de varmhærdede uopløselige småperler har fortræffelig biotilgængelighed sammenlignet med opløselige småperler af det samme præparat (taget som 100%).

	Gennemsnitlig % afsætning	Relativ afsætning
Eksempel 2	39,8	107
30 Eksempel 4	40,3	108
Eksempel 7B	42,7	115

- Pulverkompositionerne ifølge den foreliggende opfindelse omfatter især 20-30%, fortrinsvis 23-28%, aktivt materiale, især vitamin A-aktivt materiale; 2-20%, fortrinsvis 5-
35 12%, af en reducerende sukkerart; 35-45%, fortrinsvis 36-40%, gelatine; 5-20%, fortrinsvis 10-15%, hydrofob stivelse; 5-13%, fortrinsvis 6-10%, af en antioxidant; 0-15%, fortrinsvis 5-10%, af en humectant. Intervallerne af bestanddele er i vægtprocent.

Opfindelsen illustreres yderligere ved nedenstående eksempler.

40

EKSEMPEL 1

- 246 g gelatine, ca. 200 bloom, blev opløst i 300 g destilleret vand ved opvarmning til ca. 65°C under omrøring. Der blev sat 45 g højfructosemajssirup (55%) og 36 g glycerin til gelatineopløsningen under omrøring. 150 g krystallinsk vitamin A-acetat (2,9 millioner IU/g vitamin A-aktivitet), på forhånd smeltet sammen med 43 g ethoxyquin (EMQ) ved en
- 5 temperatur på ca. 65°C, blev langsomt sat til gelatine/sukker-opløsningen og homogeniseret, indtil det var godt dispergeret. Yderligere 275-300 ml destilleret vand, som på forhånd var opvarmet til ca. 55°C, blev sat til emulsionen under omrøring, hvilket gav en viskositet, som var egnet til sprøjtning. Emulsionen blev fyldt i et apparat forsynet med et roterende sprøjtehoved og en kontraroterende tromle som beskrevet tidligere.
- 10 Tromlen blev fyldt med ca. 7 kg "Dry-Flo", som på forhånd var tørret til et fugtindhold på 3-5%, og 3,5 kg pulveriseret tøris. Emulsionen blev sprøjtet ind i "Dry-Flo"-lejet, og blandingen af stivelse og vitaminsmåperler fik lov at henstå natten over inden den blev sigtet gennem et net med en maskevidde på 0,088 mm. De på nettet tilbageholdte småperler blev opsamlet, spredt ud på tørrebakker og tørret i en ovn ved 37°C i 7 timer til
- 15 et fugtindhold på 4%. Småperlerne blev tværbundet ved opvarmning i 10 minutter på forvarmede rustfri stålbakker i en elektrisk ovn justeret til en temperatur på 150°C. De således vundne småperler var uopløselige i vand, havde en partikelstørrelse på 0,84-0,088 mm, et fugtindhold på 1% og blev analyseret til 687.000 IU vitamin A-aktivitet/g.

20

EKSEMPEL 2

En emulsion blev ved den i eksempel 1 beskrevne metode fremstillet ud fra følgende bestanddele:

25	Vitamin A-acetat, krystallinsk, 2,9 million IU/g	156 g
	EMQ	57 g
	Lactose	42 g
	Glycerin	42 g
	Lav-bloom-gelatine	
30	(type A, ca. 100 bloom)	240 g
	Destilleret vand: til emulsion	240 g
	til sprøjtning	q.s.

Den således vundne emulsion blev formet til partikler ved hjælp af samme apparat og på samme måde som beskrevet i eksempel 1.

35

Småperlerne blev tværbundet ved opvarmning i 15 minutter ved 150°C. De således vundne småperler havde en gennemsnitlig størrelse i det væsentlige som i eksempel 1 og blev analyseret til 674.000 IU/g.

40

EKSEMPEL 3

En emulsion blev ved den i eksempel 1 beskrevne metode fremstillet ud fra følgende bestanddele:

Vitamin A-acetat, krystallinsk, 2,9 million IU/g	168 g
BHT	60 g
Invertsukker	51 g
Glycerin	39 g
5 Lav-bloom-gelatine (type A, ca. 75 bloom)	240 g
Destilleret vand (til emulsion)	240 g

Den således vundne emulsion blev formet til partikler ved hjælp af samme apparat og på samme måde som beskrevet i eksempel 1.

10

Småperlerne blev tværbundet ved opvarmning i 10 minutter ved 150°C. De således vundne småperler havde en gennemsnitlig størrelse i det væsentlige som i eksempel 1 og blev analyseret til 690.000 IU/g.

15

EKSEMPEL 4

En emulsion blev ved den i eksempel 1 beskrevne metode fremstillet ud fra følgende bestanddele:

20 Vitamin A-acetat, krystallinsk, 2,9 million IU/g	156 g
EMQ	57 g
Glucose	42 g
Glycerin	42 g
Lav-bloom-gelatine 25 (type A, ca. 100 bloom)	240 g
Destilleret vand (til emulsion)	240 g

Den således vundne emulsion blev formet til partikler ved hjælp af samme apparat og på samme måde som beskrevet i eksempel 1.

30

Småperlerne blev tværbundet ved opvarmning i 30 minutter ved 135°C. De således vundne småperler havde en gennemsnitlig størrelse i det væsentlige som i eksempel 1 og blev analyseret til 699.000 IU/g.

35

EKSEMPEL 5

En emulsion blev ved den i eksempel 1 beskrevne metode fremstillet ud fra følgende bestanddele:

40 Vitamin A-acetat, krystallinsk, 2,9 million IU/g	156 g
EMQ	57 g
Krystallinsk fructose	54 g
Glycerin	54 g
Lav-bloom-gelatine	

(type A, ca. 100 bloom)	216 g
Destilleret vand (til emulsion)	220 g

Emulsionen blev justeret til pH 8,2 ved hjælp af 20% vægt/vægt natriumhydroxidopløsning.

Den således vundne emulsion blev formet til partikler ved hjælp af samme apparat og på samme måde som beskrevet i eksempel 1.

10 Småperlerne blev tværbundet ved opvarmning i 60 minutter ved 105°C. De således vundne småperler havde en gennemsnitlig størrelse i det væsentlige som i eksempel 1 og blev analyseret til 686.000 IU/g.

15 EKSEMPEL 6

En emulsion blev ved den i eksempel 1 beskrevne metode fremstillet ud fra følgende bestanddele:

Vitamin A-acetat, krystallinsk, 2,9 million IU/g	150 g
20 EMQ	43 g
Fructosemajssirup (55%)	92 g
Gelatine (ca. 200 bloom)	246 g
Destilleret vand (til emulsion)	300 g

Den således vundne emulsion blev formet til partikler ved hjælp af samme apparat og på samme måde som beskrevet i eksempel 1.

Småperlerne blev tværbundet ved opvarmning i 10 minutter ved 150°C. De således vundne småperler havde en gennemsnitlig størrelse i det væsentlige som i eksempel 1 og blev analyseret til 684.000 IU/g.

30

EKSEMPEL 7

En emulsion blev ved den i eksempel 1 beskrevne metode fremstillet ud fra følgende bestanddele:

Vitamin A-acetat, krystallinsk, 2,9 million IU/g	156 g
EMQ	57 g
Invertsukker	55 g
Glycerin	42 g
40 Lav bloom-gelatine	
(type A, ca. 100 bloom)	240
Destilleret vand (til emulsion)	240 g

Den således vundne emulsion blev formet til partikler ved hjælp af samme apparat og på samme måde som beskrevet i eksempel 1.

Småperlerne blev delt i tre portioner, og portionerne blev tværbundet under anvendelse af følgende betingelser:

	Varmebehandling	Analyse (IU/g)
5 7A	150°C i 10 minutter	712.000
7B	135°C i 25 minutter	690.000
7C	120°C i 50 minutter	712.000

10 EKSEMPEL 8

En emulsion blev ved den i eksempel 1 beskrevne metode fremstillet ud fra følgende bestanddele:

	Vitamin A-acetat, krystallinsk, 2,9 million IU/g	156 g
15 EMQ		57 g
	Invertsukker	55 g
	Glycerin	42 g
	Hydrolyseret gelatine	270 g
	Destilleret vand (til emulsion)	270 g

20 Den således vundne emulsion blev formet til partikler ved hjælp af samme apparat og på samme måde som beskrevet i eksempel 1.

Småperlerne blev tværbundet ved opvarmning i 10 minutter ved 150°C. De således vundne småperler havde en gennemsnitlig størrelse i det væsentlige som i eksempel 1 og

25 blev analyseret til 701.000 IU/g.

EKSEMPEL 9

30 En emulsion blev ved den i eksempel 1 beskrevne metode fremstillet ud fra følgende bestanddele:

	Vitamin A-acetat, krystallinsk, 2,9 million IU/g	150 g
	EMQ	43 g
	Højfructosemajssirup (55%)	45 g
35 Propylenglycol		36 g
	Gelatine (ca. 200 bloom)	246 g
	Destilleret vand (til emulsion)	300 g

Den således vundne emulsion blev formet til partikler ved hjælp af samme apparat og på samme måde som beskrevet i eksempel 1.

40

Småperlerne blev tværbundet ved opvarmning i 10 minutter ved 150°C. De således vundne småperler havde en gennemsnitlig størrelse i det væsentlige som i eksempel 1 og blev analyseret til 694.000 IU/g.

PATENTKRAV

1. Fremgangsmåde til fremstilling af præparater i småperleform indeholdende ét eller flere fedtopløselige vitaminer og/eller ét eller flere carotenoider, hvilken fremgangsmåde
5 omfatter de trin, at der dannes en emulsion indeholdende det aktive materiale, vand, gelatine og en reducerende sukkerart, emulsionen omdannes til smådråber og disse omdannes til partikler, der holdes adskilt fra hinanden i en masse af stivelsesagtigt pulver til en permanent partikulær form er etableret,
k e n d e t e g n e t ved, at de vunde partikler varmebehandles ved en temperatur fra ca.
10 90°C til ca. 180°C.
2. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at varmebehandlingen udføres ved en temperatur fra ca. 90°C i 2
15 timer til ca. 180°C i mindre en ca. 1 minut.
3. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at varmebehandlingen udføres ved fra ca. 105°C i 60 minutter til
ca. 150°C i 10 minutter.
- 20 4. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 1-3,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles præparater indeholdende et fedtopløseligt vitaminaktivt materiale.
5. Præparat i småperlerform indeholdende ét eller flere fedtopløselige vitaminer og/eller ét
25 eller flere carotenoider, og som kan fremstilles ved en fremgangsmåde der omfatter de trin, at der dannes en emulsion indeholdende det aktive materiale, vand, gelatine og en reducerende sukkerart, emulsionen omdannes til smådråber, og disse omdannes til partikler, der holdes adskilt fra hinanden i en masse af stivelsesagtigt pulver til en permanent partikulær form er etableret, hvilken fremgangsmåde er
30 k e n d e t e g n e t ved, at de således vundne partikler varmebehandles ved en temperatur fra ca. 90°C til ca. 180°C.
6. Præparat ifølge krav 5,
k e n d e t e g n e t ved, at varmebehandlingen udføres ved en temperatur fra ca. 90°C i 2
35 timer til ca. 180°C i mindre end cirka 1 minut.
7. Præparat ifølge krav 5,
k e n d e t e g n e t ved, at varmebehandlingen udføres ved fra ca. 105°C i 60 minutter til
ca. 150°C i 10 minutter.
- 40 8. Præparat ifølge et hvilket som helst af kravene 5-7,
k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter 20-30% aktivt materiale, 2-20% af en reducerende sukkerart, 35-45% af en gelatine, 5-20% af en hydrofob stivelse, 5-13% af en antioxidant og 0-15% af en humectant.

9. Præparat ifølge krav 8,
k e n d e t e g n e t ved, at det aktive materiale er et fedtopløseligt vitaminaktivt
materiale.