



(10) **DE 11 2010 000 006 B4** 2013.05.08

(12)

Patentschrift

(21) Deutsches Aktenzeichen: **11 2010 000 006.9**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/CN2010/071121**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2010/111912**
(86) PCT-Anmeldetag: **18.03.2010**
(87) PCT-Veröffentlichungstag: **07.10.2010**
(43) Veröffentlichungstag der PCT Anmeldung
in deutscher Übersetzung: **21.06.2012**
(45) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: **08.05.2013**

(51) Int Cl.: **C07C 403/24** (2006.01)

A23L 1/275 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

C07C 11/21 (2006.01)

B01J 13/04 (2006.01)

Innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Patenterteilung kann nach § 59 Patentgesetz gegen das Patent Einspruch erhoben werden. Der Einspruch ist schriftlich zu erklären und zu begründen. Innerhalb der Einspruchsfrist ist eine Einspruchsgebühr in Höhe von 200 Euro zu entrichten (§ 6 Patentkostengesetz in Verbindung mit der Anlage zu § 2 Abs. 1 Patentkostengesetz).

(30) Unionspriorität:
200910097063.2 30.03.2009 CN

(73) Patentinhaber:
**Beijing University of Chemical Technology,
Beijing, CN; Zhejiang Nhu Co. Ltd., Xinchang
Shaoxing, Zhejiang, CN; Zhejiang University,
Hangzhou, Zhejiang, CN**

(74) Vertreter:
**Gulde Hengelhaupt Ziebig & Schneider, 10179,
Berlin, DE**

(72) Erfinder:
**Chen, Zhirong, Hangzhou, Zhejiang, CN; Chen,
Jianfeng, Chaoyang, Beijing, CN; Yin, Hong,
Hangzhou, Zhejiang, CN; Zhao, Hong, Chaoyang,
Beijing, CN; Qiu, Dan, Hangzhou, Zhejiang, CN;**

**Shi, Lifang, Shaoxing, Zhejiang, CN; Li, Jiandong,
Shaoxing, Zhejiang, CN; Chu, Guangwen,
Chaoyang, Beijing, CN; Shao, Lei, Chaoyang,
Beijing, CN**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:

US 2005 / 0 037 115 A1

US 3 998 753 A

EP 0 065 193 A2

WO 91/ 06 292 A1

WO 2003/ 017 785 A1

**CN 101016259 A: Derwent Abstract mit AN
2008B17054**

**CN1836652A: Derwent Abstract mit AN
2007177569**

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Herstellung von nano-dispergierten high-all-trans-Carotinoid-Mikrokapseln**

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung offenbart ein Verfahren zur Herstellung von nano-dispergierten high-all-trans-Carotinoid-Mikrokapseln, bei welchem high-all-trans-Carotinoid-Kristalle zusammen mit Dichlormethan zu einer Kristalldurchmessergröße von 2–5 µm zerrieben werden, um eine 10–20%-Carotinoid-Suspensionsflüssigkeit zu bereiten. Die betreffende Suspensionsflüssigkeit wird mit in einem anderen Weg vorgeheizten Dichlormethan in einen Lösungsreaktor gegeben und zu einer 0, 5–2%-Lösungsflüssigkeit gelöst. Die vorstehend bezeichnete Lösungsflüssigkeit wird mit Alkohol beziehungsweise Isopropanol gleichzeitig und kontinuierlich einer Überschwerkraft-Kristallabscheidungs Vorrichtung mit rotieren-

dem Festbett zugeführt und anschließend in einem Dünnschichtverdampfer bis zu einem Feststoffgehalt von 10–20% entlöst. Auf diese Weise wird eine transparente Carotinoid-Alkohol-Dispersionsflüssigkeit erhalten. Die betreffende Alkohol-Dispersionsflüssigkeit wird mit Antioxidationsmittel und Schutzkolloid enthaltender Wasserlösung vermengt, vernebelt und getrocknet. Auf diese Weise werden nano-dispergierte high-all-trans-Carotinoid-Mikrokapseln erhalten. Weil die in den erfindungsgemäßen nano-dispergierten high-all-trans-Carotinoid-Mikrokapseln enthaltenen Kristalle nano-dispergiert sind und der Gehalt von trans-Isomeren über 90% beträgt, ist die biologische Verfügbarkeit außerordentlich hoch.

Beschreibung

Technisches Gebiet

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die Herstellung von Carotinoid-Mikrokapseln, insbesondere ein Verfahren zur Herstellung von nano-dispergierten high-all-trans-Carotinoid-Mikrokapseln.

Stand der Technik

[0002] Carotinoide kommen zahlreich in der Natur vor. Bedeutende Vertreter sind β -Carotinoid, Astaxanthin, Cantharidin und Lycopon. Bei Lebensmitteln, Kosmetika, Futtermitteln und Arzneimitteln sind die genannten Stoffe wichtige Färbemittel. Einige Carotinoide sind auch Vorstoffe von Vitamin A. Carotinoide sind nicht wasserlöslich und auch in Öl nur gering löslich. So werden Carotinoide z. B. in einer Matrix aus Gelatine, die mit einem reduzierenden Zucker quervernetzt ist, stabilisiert, um sie in Lebensmittel (z. B. pflanzliches Fett) einzubringen (WO 2003/017785 A1).

[0003] Die meisten Carotinoide sind empfindlich gegen Wärme und Sauerstoff, so dass sie in Form grobkörniger Kristalle nur schwer von Lebewesen aufgenommen werden können. Sowohl im Bereich der Lebensmittel als auch in anderen Bereichen müssen die Carotinoide in eine feinkörnige Kristallform gebracht werden und durch Schutzkolloide geschützt werden, um eine Oxidation zu verhindern. Wenn die Zielsetzung der Verwendung in einer Färbung besteht, ist eine Erhöhung der Verwendungseffizienz der Carotinoide anzustreben, um den Färbungseffekt zu verbessern, die Verwendungsmenge zu reduzieren und die Verluste während der Verwendung zu minimieren.

[0004] Während der Verwendung müssen die Carotinoide häufig in die Form einer in Wasser dispergierfähigen Substanz gebracht werden. In Hinblick auf diese Zielsetzung liegen bereits einige Dokumente zu entsprechenden Herstellungsverfahren vor.

[0005] In den Dokumenten WO91/06292 und WO94/19411 wird beschrieben, wie β -Carotinoid mit Schutzkolloid zu Partikeln von 2–10 μm zerrieben wird. Anschließend wird durch Trocknung in Wasser dispergierbares Carotinoid-Pulver erhalten. Allerdings ist die Effizienz der Zerreibung gering und es erfolgt ein gewaltiger Energieverbrauch. Außerdem wird bei dem Carotinoid schwerlich ein Partikeldurchmesser unter 1 μm erreicht.

[0006] In dem Dokument US3998753 wird ein Verfahren zur Herstellung von in Wasser dispergierbarem Carotinoid beschrieben. Bei dem betreffenden Verfahren wird das Carotinoid zunächst mit anderen Additiven zu einer Lösungsflüssigkeit mit organischem Lösungsmittel zubereitet und anschließend

in eine Gelatine, Dispersionsmittel und Stabilisator enthaltende Wasserlösung gegeben. Durch Abscheidung bei hoher Geschwindigkeit wird eine Emulsion erhalten und nach Abtrennung des organischen Lösungsmittels, Verneblung und Trocknung wird das benötigte Pulver erhalten.

[0007] In dem Dokument EP-0065193 (beziehungsweise US4522743) wird ein Verfahren zur Herstellung von in Wasser dispergierbarem Carotinoid-Pulver beschrieben, wobei Carotinoid bei 50–200°C innerhalb von 10 Sekunden in flüchtigem und wasserlöslichem Lösungsmittel gelöst wird, um anschließend bei 0–50°C unter hoher Geschwindigkeit mit Schutzkolloid enthaltender Wasserlösung vermischt zu werden, wobei das Carotinoid mit Abmessungen von < 0,5 μm in dem Schutzkolloid dispergiert. Das Lösungsmittel wird entfernt und nach Trocknen kann das Carotinoid-Pulver erhalten werden. Für dieses technologische Verfahren ist die Durchführung bei hohem Druck (Druck 3,0–6,0 MPa) und hoher Temperatur (170–200°C) erforderlich. Die Anforderungen bezüglich der Anlagen sind entsprechend hoch und die Handhabung und Kontrolle des Verfahrens sind nicht einfach.

[0008] Die vorstehend aufgeführten Verfahren mit Lösungsmittel oder mit Lösungsmittel und hohen Temperaturen erfordern sämtlich, dass unter Anwesenheit von Schutzkolloiden enorme Mengen an Lösungsmitteln abgesondert werden, was lange Zeit in Anspruch nimmt und nur schwerlich lösungsmittelfrückstandsfrei gelingt. Die Entfernung des Lösungsmittels unter hohen Temperaturen bei Anwesenheit von Schutzkolloid begünstigt Blasenbildung des Systems bei schwieriger Kontrolle des erforderlichen Carotinoid-Partikeldurchmessers sowie des Gehalts an trans-Isomeren.

[0009] In Hinblick auf die vorstehend aufgeführten bestehenden Probleme haben wir im Jahr 2005 ein Verfahren zur Herstellung von in Wasser dispergierbarem Carotinoid-Pulver zum Patent angemeldet (Patentveröffentlichungsnummer CN1836652A), bei welchem grobe Carotinoid-Kristalle in Antioxidationsmittel und Emulgator enthaltenem Halogenkohlenwasserstoff-Lösungsmittel beziehungsweise Ester-Lösungsmittel gelöst werden. Die erhaltene Lösungsflüssigkeit wird durch Verneblung unter hoher Geschwindigkeit gerührtem Alkohol beziehungsweise Isopropanol zugegeben, so dass das Carotinoid als nicht spezifisch geformtes Pulver von < 2 μm abgeschieden wird, um anschließend durch eine Filtermembran beziehungsweise Filterkerzen das Carotinoid abzufiltern. Der Filterkuchen wird mit Alkohol beziehungsweise Isopropanol gewaschen und getrocknet und anschließend in eine Schutzkolloid enthaltende Wasserlösung gegeben und unter Rühren vermengt und emulgiert.

[0010] Nach Entzug des verbliebenen Lösungsmittels wird die wässrige Dispersionsflüssigkeit bereitet. Anschließend wird die vorstehend bezeichnete wässrige Dispersionsflüssigkeit durch Verneblung granuliert und durch Trocknung das in Wasser dispergierbare Carotinoid-Pulver erhalten. Die Vorteile des genannten Verfahrens liegen in dem geringen Lösungsmittelrückstand, der schnellen Lösungsmittelentfernung und der hohen Effizienz. Allerdings beträgt der Kristalldurchmesser in dem Carotinoid-Pulver 0,7–0,9 µm bei einem Gehalt an all-trans-Isomeren von unter 85%.

[0011] Um den Gehalt an all-trans-Isomeren in dem Carotinoid-Pulver zu erhöhen, haben wir vorgeschlagen, kombinierte Antioxidationsmittel zuzusetzen, um die Probleme des vorstehend aufgeführten Doppel-Lösungsmittelverfahrens zu beseitigen (Patentveröffentlichungsnummer CN101016259A). Allerdings beträgt der Kristalldurchmesser in dem Carotinoid-Pulver nach wie vor 0,7–0,9 µm bei sehr biologischer Verfügbarkeit.

[0012] In dem Dokument US2005/0037115 wird ein Verfahren zur Herstellung einer nano-dispergierten Carotinoid-Flüssigkeit beschrieben, bei welchem Fettsäureester als Lösungsmittel eingesetzt werden, um Carotinoid zu lösen. Anschließend erfolgt Zugabe in eine Dispersionsmittel enthaltende Wasserphase und nach Abdampfen des Lösungsmittels erhält man nano-dispergierte Carotinoid-Flüssigkeit. Weil die Löslichkeit von Carotinoid in Fett sehr gering ist, können nur Produkte mit einem Gehalt unter 0,5% erhalten werden.

[0013] Henelaty S. Ribeiro et al. (Food Hydrocolloids 22 (2008) 12–17) verwenden Aceton als Lösungsmittel und PLA und PLGA als Polymere. Zunächst werden die Polymere und β-Carotinoid in Aceton gelöst, um die Lösungsflüssigkeit anschließend in eine Gelatine und Tween 20 enthaltende Wasserlösung zu geben. Durch Lösungsmittelaustausch erhält man die Dispersionsflüssigkeit von β-Carotinoid. Weil β-Carotinoid in Aceton nur schwer löslich ist, ist der Gehalt in der erhaltenen β-Carotinoid-Dispersionsflüssigkeit sehr niedrig.

[0014] Xiaoyun Pan et al. (Journal of Colloid and Interface Science 315 (2007) 465–463) verwenden wasserfreien Alkohol als Lösungsmittel, wobei β-Carotinoid in wasserfreiem Alkohol gelöst beziehungsweise dispergiert und anschließend in eine technisch modifiziertes Kasein enthaltende Wasserlösung gegeben wird. Durch Lösungsmittelverdrängung wird nano-dispergierte β-Carotin-Flüssigkeit erhalten. Weil β-Carotin schwer in Alkohol löslich ist, ist der Gehalt der β-Carotin-Dispersionsflüssigkeit sehr gering.

[0015] C. P. Tan, M. Nakajima (Food Chemistry 92 (2005) 661–671) berichten über ein Verfahren, bei welchem β-Carotin zunächst in Ethan gelöst wird, um anschließend in Tween 20 enthaltendes Wasser gegeben zu werden. Nun erfolgt die Voremulgierung, um anschließend das Lösungsmittel zu entfernen und die nano-dispergierte β-Carotin-Flüssigkeit zu erhalten.

[0016] Bei den vorstehend aufgeführten nano-chemischen Verfahren werden Lösungsmittel mit geringer Löslichkeit für β-Carotinoid verwendet. Daher werden nur schwerlich nano-dispergierte β-Carotinoid-Mikrokapseln mit Wert für die industrialisierte Anwendung erhalten.

Inhalt der Erfindung

Technisches Problem

[0017] Das durch die vorliegende Erfindung zu lösende technische Problem besteht in der Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung von nano-dispergierten high-all-trans-Carotinoid-Mikrokapseln, bei welchem einerseits der Gehalt an high-all-trans-Isomeren erhalten werden kann und andererseits die Kristalle nano-dispergiert werden.

Technischer Planungsentwurf

[0018] Das Verfahren zur Herstellung von nano-dispergierten high-all-trans-Carotinoid-Mikrokapseln umfasst die nachstehend aufgeführten Schritte:

- 1) Carotinoid-Kristalle mit einem high-all-trans-Gehalt von über 98% werden zusammen mit Dichlormethan zu einer Kristalldurchmessergröße von 2–5 µm zerrieben, um eine 10–20%-Carotinoid-Suspensionsflüssigkeit zu erhalten;
- 2) Die betreffende Carotinoid-Suspensionsflüssigkeit wird kontinuierlich in einen Lösungsreaktor gegeben, wobei gleichzeitig Dichlormethan mittels einer Vorheizvorrichtung auf 45–50°C vorgeheizt und in den Lösungsreaktor gegeben wird, der Druck in dem Lösungsbehälter bei 0,2–0,3 MPa, die Temperatur bei 35–40°C und die Verweildauer des Materials bei 4–12 Minuten gehalten wird, so dass die Carotinoid-Kristalle vollständig gelöst werden und eine Dichlormethan-Lösungsflüssigkeit mit einem Gehalt an Carotinoid von 0,5–2,0% erhalten wird;
- 3) Die Dichlormethan-Lösungsflüssigkeit mit einem Gehalt an Carotinoid von 0,5–2,0% wird kontinuierlich einer Überschwerkraft-Kristallabscheidungs- und Flüssigkeitsverteilverrichtung zugeführt, wobei gleichzeitig eine 5–10-fache Gewichtsmenge der Dichlormethan-Lösungsflüssigkeit an Alkohol beziehungsweise Isopropanol der Überschwerkraft-Kristallabscheidungs- und Flüssigkeitsverteilverrichtung mit rotierendem Festbett zugeführt wird, so dass Caroti-

noid in kristalliner Form abgeschieden und eine transparente Carotinoid-Dispersionsflüssigkeit erhalten wird;

4) Die transparente Carotinoid-Dispersionsflüssigkeit wird unter Absenkung des Drucks in einem Dünnschichtverdampfer von Lösungsmittel befreit, so dass eine nano-dispergierte Carotinoid-Alkohol-Dispersionsflüssigkeit mit einem Gehalt an Carotinoid von 10–20% erhalten wird;

5) Die nano-dispergierte Carotinoid-Alkohol-Dispersionsflüssigkeit wird mit Antioxidationsmittel und Schutzkolloid enthaltender Wasserlösung in einem anderen rotierenden Festbett mit Überschwerkraft vermennt, vernebelt und getrocknet, so dass nano-dispergierte high-all-trans-Carotinoid-Mikrokapseln erhalten werden.

[0019] Bei dem vorstehend bezeichneten Carotinoid handelt es sich um Astaxanthin, Cantharidin, β -Carotin beziehungsweise Lycopon.

[0020] Bei dem vorstehend bezeichneten Lösungsreaktor handelt es sich um einen Mehretagen-Rührreaktor mit einem Höhen-Durchmesser-Verhältnis von 3–4 und insgesamt 3–4 Abschnitten mit Umrühren in jedem Abschnitt, wobei das Material von unten in den Reaktor eingegeben wird und von oben aus dem Reaktor ausgegeben wird.

[0021] Innerhalb von vorstehend bezeichnetem rotierendem Festbett mit Überschwerkraft werden Metallnetzfüllung und Flüssigkeitsverteilverrichtung vorgesehen, wobei die Rotationsgeschwindigkeit 1000–3000 Umdrehungen/Minute beträgt.

[0022] Bei dem vorstehend bezeichneten Antioxidationsmittel handelt es sich um Vitamin C, Vitamin C-Natriumsalz, Iso-Vitamin C beziehungsweise Iso-Vitamin C-Natriumsalz.

[0023] Bei dem vorstehend bezeichneten Schutzkolloid handelt es sich um Gelatine, Fischgelatine beziehungsweise modifizierte Stärke.

[0024] Kernbestandteil der vorliegenden Erfindung ist, dass die Carotinoid-Kristalle nach dem Zerreiben schnell in dem Lösungsmittel gelöst werden und anschließend in der Überschwerkraft-Kristallabscheidungsrichtung mit rotierendem Festbett eine nano-dispergierte Carotinoid-Flüssigkeit gebildet wird.

[0025] Durch Dünnschichtverdampfung erfolgt die schnelle Entfernung des Lösungsmittels mit anschließender unverzüglicher Verneblung und Trocknung zum Erhalt der nano-dispergierten Carotinoid-Mikrokapseln. Auf diese Weise unterliegt das Carotinoid nur kurze Zeit einer Erwärmung und der hohe Gehalt an all-trans-Isomeren bleibt erhalten.

[0026] Die Carotinoid-Kristalle in den erfindungsgemäßen nano-dispergierten high-all-trans Carotinoid-Mikrokapseln weisen einen Partikeldurchmesser $D_{95} < 300$ nm auf bei einem Gehalt von all-trans-Isomeren von über 90%.

Vorteile der Erfindung

[0027] Die Vorteile der vorliegenden Erfindung bestehen darin, dass keine Hochdruckanlagen erforderlich sind, Handhabung und Kontrolle des Verfahrens einfach sind und Eignung für eine kontinuierlich ausgestaltete Produktion besteht. Die Rückstände in dem Produkt sind gering bei hoher biologischer Verfügbarkeit des Produkts.

Bevorzugte praktische Ausführungsbeispiele der vorliegenden Erfindung

Praktisches Ausführungsbeispiel 1

[0028] 10 kg Astaxanthin-Kristalle (all-trans-Gehalt 98,6%) und 40 kg Dichlormethan werden in einem Mörser zerrieben, so dass eine 20%-Astaxanthin-Suspensionsflüssigkeit mit 5 μ m Partikeldurchmessergröße entsteht. 1 kg Iso-Vitamin C und 85 kg Gelatine werden in 200 kg Wasser gelöst und auf 40°C zur späteren Verwendung abgekühlt.

[0029] Die vorstehend bezeichnete 20%-Astaxanthin-Suspensionsflüssigkeit wird mit einer Flussmenge von 5 kg/Stunde mittels Pumpe dem Boden eines Lösungsreaktors von 5 L Volumen, 3-Etagen-Rührung, Höhen-Durchmesser-Verhältnis 3 und 3 Abschnitten zugeführt. Gleichzeitig wird Dichlormethan mit einer Flussmenge von 95 kg/Stunde nach Erwärmung in einem Rundrohr auf 50°C ebenfalls dem Boden des Lösungsreaktors zugeführt. Die Temperatur innerhalb des Lösungsreaktors wird bei 40°C und der Druck bei 0,3 MPa kontrolliert. Nach einer Verweildauer von 4 Minuten erfolgt Probenentnahme zur Bestätigung der vollständigen Lösung und man erhält eine 1%-Astaxanthin-Dichlormethan-Lösungsflüssigkeit. Diese Lösungsflüssigkeit wird einer Überschwerkraft-Kristallabscheidungsrichtung mit rotierendem Festbett mit Flüssigkeitsverteilverrichtung und Metallnetzfüllung zugeführt. Gleichzeitig wird mit einer Flussmenge von 500 kg/Stunde Alkohol der Überschwerkraft-Kristallabscheidungsrichtung mit rotierendem Festbett zugeführt, wobei die Rotationsgeschwindigkeit bei 1500 Umdrehungen/Minute kontrolliert wird. Am Ausgang der Überschwerkraft-Kristallabscheidungsrichtung mit rotierendem Festbett wird mit einer Flussmenge von 600 kg/Stunde nano-dispergiertes Astaxanthin erhalten. Die betreffende Dispersionsflüssigkeit wird in einer Verdampfungsrichtung weitgehend von Lösungsmittel befreit, so dass mit einer Flussmenge von 10 kg/Stunde Astaxanthin-Alkohol-Dispersionsflüssigkeit (Feststoffgehalt unge-

fähr 10%) erhalten wird. Die vorstehend bezeichnete Astaxanthin-Alkohol-Dispersionsflüssigkeit wird mittels Pumpe mit einer Flussmenge von 10 kg/Stunde einer anderen Überschwerkraft-Kristallabscheidungs- und Trocknungsvorrichtung mit rotierendem Festbett zugeführt. Gleichzeitig wird die vorbereitete Gelatine-Wasserlösung mit einer Flussmenge von 28 kg/Stunde in die Überschwerkraft-Kristallabscheidungs- und Trocknungsvorrichtung mit rotierendem Festbett zur Vermengung zugeführt, so dass mit einer Flussmenge von 38 kg/Stunde Flüssigkeit erhalten wird. Die vorstehend bezeichnete Flüssigkeit wird in einer Verneblungs- und Trocknungsvorrichtung vernebelt und getrocknet, so dass ungefähr 9,5 kg/Stunde Astaxanthin-Mikrokapseln erhalten werden – in 10 Stunden also 95 kg. Die Überprüfung ergibt, dass der Gehalt an Astaxanthin in den Astaxanthin-Mikrokapseln 10,3% beträgt. Der Gehalt an all-trans-Isomeren beträgt 91,7% und die Astaxanthin-Kristalle weisen einen Durchmesser D_{95} von 220 nm auf.

Praktisches Ausführungsbeispiel 2

[0030] 10 kg Cantharidin-Kristalle (all-trans-Gehalt 98,8%) und 90 kg Dichlormethan werden in einem Mörser zerrieben, so dass eine 10%-Cantharidin-Suspensionsflüssigkeit mit 2 µm Partikeldurchmesser entsteht. 1 kg Iso-Vitamin C-Natriumsalz und 85 kg Fischgelatine werden in 200 kg Wasser gelöst und auf 40°C zur späteren Verwendung abgekühlt.

[0031] Die vorstehend bezeichnete 10%-Cantharidin-Suspensionsflüssigkeit wird mit einer Flussmenge von 10 kg/Stunde mittels Pumpe dem Boden eines Lösungsreaktors von 4 L Volumen, 4-Etagen-Rührung, Höhen-Durchmesser-Verhältnis 4 und 4 Abschnitten zugeführt. Gleichzeitig wird Dichlormethan mit einer Flussmenge von 40 kg/Stunde nach Erwärmung in einem Rundrohr auf 45°C ebenfalls dem Boden des Lösungsreaktors zugeführt. Die Temperatur innerhalb des Lösungsreaktors wird bei 35°C und der Druck bei 0,2 MPa kontrolliert. Nach einer Verweildauer von 12 Minuten erfolgt Probenentnahme zur Bestätigung der vollständigen Lösung und man erhält eine 2%-Cantharidin-Dichlormethan-Lösungsflüssigkeit. Diese Lösungsflüssigkeit wird einer Überschwerkraft-Kristallabscheidungs- und Trocknungsvorrichtung mit rotierendem Festbett mit Flüssigkeitsverteilvorrichtung und Metallnetzfüllung zugeführt. Gleichzeitig wird mit einer Flussmenge von 500 kg/Stunde Alkohol der Überschwerkraft-Kristallabscheidungs- und Trocknungsvorrichtung mit rotierendem Festbett zugeführt.

[0032] Die Rotationsgeschwindigkeit wird bei 1000 Umdrehungen/Minute kontrolliert. Am Ausgang der Überschwerkraft-Kristallabscheidungs- und Trocknungsvorrichtung mit rotierendem Festbett wird mit einer Flussmenge von 550 kg/Stunde nano-dispergiertes Cantharidin erhalten. Die betreffende Dispersionsflüssigkeit wird in einer Verdampfungsvorrichtung

weitgehend von Lösungsmittel befreit, so dass mit einer Flussmenge von 5 kg/Stunde Cantharidin-Alkohol-Dispersionsflüssigkeit (Feststoffgehalt ungefähr 20%) erhalten wird. Die vorstehend bezeichnete Cantharidin-Alkohol-Dispersionsflüssigkeit wird mittels Pumpe mit einer Flussmenge von 5 kg/Stunde einer anderen Überschwerkraft-Kristallabscheidungs- und Trocknungsvorrichtung mit rotierendem Festbett zugeführt. Gleichzeitig wird die vorbereitete Gelatine-Wasserlösung mit einer Flussmenge von 28 kg/Stunde der Überschwerkraft-Kristallabscheidungs- und Trocknungsvorrichtung mit rotierendem Festbett zur Vermengung zugeführt, so dass mit einer Flussmenge von 33 kg/Stunde Flüssigkeit erhalten wird. Die vorstehend bezeichnete Flüssigkeit wird in einer Verneblungs- und Trocknungsvorrichtung vernebelt und getrocknet, so dass ungefähr 9,6 kg/Stunde Cantharidin-Mikrokapseln erhalten werden – in 10 Stunden also 96 kg. Die Überprüfung ergibt, dass der Gehalt an Cantharidin in den Cantharidin-Mikrokapseln 10,2% beträgt. Der Gehalt an all-trans-Isomeren beträgt 92,8% und die Astaxanthin-Kristalle weisen einen Durchmesser D_{95} von 230 nm auf.

Praktisches Ausführungsbeispiel 3

[0033] 10 kg β -Carotinoid-Kristalle (all-trans-Gehalt 98,4%) und 70 kg Dichlormethan werden in einem Mörser zerrieben, so dass eine 12,5%-Cantharidin-Suspensionsflüssigkeit mit 3 µm Partikeldurchmesser entsteht. 0,5 kg Vitamin C, 0,5 kg Vitamin C-Natriumsalz und 85 kg modifizierte Stärke werden in 200 kg Wasser gelöst und auf 40°C zur späteren Verwendung abgekühlt.

[0034] Die vorstehend bezeichnete 12,5%- β -Carotinoid-Suspensionsflüssigkeit wird mit einer Flussmenge von 8 kg/Stunde mittels Pumpe dem Boden eines Lösungsreaktors von 4 L Volumen, 4-Etagen-Rührung, Höhen-Durchmesser-Verhältnis 4 und 4 Abschnitten zugeführt. Gleichzeitig wird Dichlormethan mit einer Flussmenge von 192 kg/Stunde nach Erwärmung in einem Rundrohr auf 47°C ebenfalls dem Boden des Lösungsreaktors zugeführt. Die Temperatur innerhalb des Lösungsreaktors wird bei 38°C und der Druck bei 0,25 MPa kontrolliert. Nach einer Verweildauer von ungefähr 5,4 Minuten erfolgt Probenentnahme zur Bestätigung der vollständigen Lösung und man erhält eine 0,5%- β -Carotinoid-Dichlormethan-Lösungsflüssigkeit. Diese Lösungsflüssigkeit wird einer Überschwerkraft-Kristallabscheidungs- und Trocknungsvorrichtung mit rotierendem Festbett mit Flüssigkeitsverteilvorrichtung und Metallnetzfüllung zugeführt. Gleichzeitig wird mit einer Flussmenge von 1000 kg/Stunde Isopropanol der Überschwerkraft-Kristallabscheidungs- und Trocknungsvorrichtung mit rotierendem Festbett zugeführt. Die Rotationsgeschwindigkeit wird bei 3000 Umdrehungen/Minute kontrolliert. Am Ausgang der Überschwerkraft-Kristallabscheidungs- und Trocknungsvorrichtung mit rotierendem Festbett wird mit einer

Flussmenge von 1200 kg/Stunde nano-dispergiertes β -Carotinoid erhalten. Die betreffende Dispersionsflüssigkeit wird in einer Verdampfungsvorrichtung weitgehend von Lösungsmittel befreit, so dass mit einer Flussmenge von 7 kg/Stunde β -Carotinoid-Isopropanol-Dispersionsflüssigkeit (Feststoffgehalt ungefähr 14,3%) erhalten wird. Die vorstehend bezeichnete β -Carotinoid-Isopropanol-Dispersionsflüssigkeit wird mittels Pumpe mit einer Flussmenge von 7 kg/Stunde einer anderen Überschwerkraft-Kristallabscheidungs- und Trocknungsvorrichtung mit rotierendem Festbett zugeführt. Gleichzeitig wird die vorbereitete Gelatine-Wasserlösung mit einer Flussmenge von 28 kg/Stunde der Überschwerkraft-Kristallabscheidungs- und Trocknungsvorrichtung mit rotierendem Festbett zur Vermengung zugeführt, so dass mit einer Flussmenge von 35 kg/Stunde Flüssigkeit erhalten wird. Die vorstehend bezeichnete Flüssigkeit wird in einer Verneblungs- und Trocknungsvorrichtung vernebelt und getrocknet, so dass ungefähr 9,4 kg/Stunde β -Carotinoid-Mikrokapseln erhalten werden – in 10 Stunden also 94 kg. Die Überprüfung ergibt, dass der Gehalt an β -Carotinoid in den β -Carotinoid-Mikrokapseln 10,4% beträgt. Der Gehalt an all-trans-Isomeren beträgt 93,2% und die β -Carotinoid-Kristalle weisen einen Durchmesser D_{95} von 205 nm auf.

Praktisches Ausführungsbeispiel 4

[0035] 10 kg Lycoplen-Kristalle (all-trans-Gehalt 98, 6%) und 70 kg Dichlormethan werden in einem Mörser zerrieben, so dass eine 12,5%-Lycoplen-Suspensionsflüssigkeit mit 4 µm Partikeldurchmesser entsteht. 0,5 kg Vitamin C, 0,5 kg Vitamin C-Natriumsalz und 85 kg modifizierte Stärke werden in 200 kg Wasser gelöst und auf 40°C zur späteren Verwendung abgekühlt.

[0036] Die vorstehend bezeichnete 12,5%-Lycopen-Suspensionsflüssigkeit wird mit einer Flussmenge von 8 kg/Stunde mittels Pumpe dem Boden eines Lösungsreaktors von 4 L Volumen, 4-Etagen-Rührung, Höhen-Durchmesser-Verhältnis 4 und 4 Abschnitten zugeführt. Gleichzeitig wird Dichlormethan mit einer Flussmenge von 192 kg/Stunde nach Erwärmung in einem Rundrohr auf 48°C ebenfalls dem Boden des Lösungsreaktors zugeführt. Die Temperatur innerhalb des Lösungsreaktors wird bei 37°C und der Druck bei 0,28 MPa kontrolliert. Nach einer Verweildauer von ungefähr 5,4 Minuten erfolgt Probenentnahme zur Bestätigung der vollständigen Lösung und man erhält eine 0,5%-Lycopen-Dichlormethan-Lösungsflüssigkeit. Diese Lösungsflüssigkeit wird einer Überschwerkraft-Kristallabscheidungs-vorrichtung mit rotierendem Festbett mit Flüssigkeits-verteilvorrichtung und Metallnetzfüllung zugeführt. Gleichzeitig wird mit einer Flussmenge von 1000 kg/Stunde Isopropanol der Überschwerkraft-Kristall-abscheidungs-vorrichtung mit rotierendem Festbett zugeführt. Die Rotationsgeschwindigkeit wird bei

2000 Umdrehungen/Minute kontrolliert wird. Am Ausgang der Überschwernkraft-Kristallabscheidungs-vorrichtung mit rotierendem Festbett wird mit einer Flussmenge von 1200 kg/Stunde nano-dispergiertes Lycoplen erhalten. Die betreffende Dispersionsflüssigkeit wird in einer Verdampfungs-vorrichtung weitgehend von Lösungsmittel befreit, so dass mit einer Flussmenge von 7 kg/Stunde Lycoplen-Isopropanol-Dispersionsflüssigkeit (Feststoffgehalt ungefähr 14,3%) erhalten wird. Die vorstehend bezeichnete Lycoplen-Isopropanol-Dispersionsflüssigkeit wird mittels Pumpe mit einer Flussmenge von 7 kg/Stunde einer anderen Überschwernkraft-Kristallabscheidungs-vorrichtung mit rotierendem Festbett zugeführt. Gleichzeitig wird die vorbereitete Gelatine-Wasserlösung mit einer Flussmenge von 28 kg/Stunde der Überschwernkraft-Kristallabscheidungs-vorrichtung mit rotierendem Festbett zur Vermengung zugeführt, so dass mit einer Flussmenge von 35 kg/Stunde Flüssigkeit erhalten wird. Die vorstehend bezeichnete Flüssigkeit wird in einer Verneblungs- und Trocknungs-vorrichtung vernebelt und getrocknet, so dass ungefähr 9,4 kg/Stunde Lycoplen-Mikrokapseln erhalten werden – in 10 Stunden also 94 kg. Die Überprüfung ergibt, dass der Gehalt an Lycoplen in den Lycoplen-Mikrokapseln 10,3% beträgt. Der Gehalt an all-trans-Isomeren beträgt 92,5% und die Lycoplen-Kristalle weisen einen Durchmesser D_{95} von 210 nm auf.

[0037] Die vorliegende Erfindung ist für die Produktion in industriellem Maßstab geeignet.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von nano-dispergierten high-all-trans-Carotinoid-Mikrokapseln, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Verfahren die nachstehend aufgeführten Schritte umfasst:

1) Carotinoid-Kristalle mit einem high-all-trans-Gehalt von über 98 Gew.-% werden zusammen mit Dichlormethan zu einer Kristalldurchmessergröße von 2–5 µm zerrieben, um eine 10–20 Gew.-% Carotinoid-Suspensionsflüssigkeit zu erhalten;

2) die Carotinoid-Suspensionsflüssigkeit wird kontinuierlich in einen Lösungsreaktor gegeben, wobei gleichzeitig Dichlormethan mittels einer Vorheizvorrichtung auf 45–50°C vorgeheizt und in den Lösungsreaktor gegeben wird, der Druck in dem Lösungsbehälter bei 0,2–0,3 MPa, die Temperatur bei 35–40°C und die Verweildauer des Materials bei 4–12 Minuten gehalten wird, so dass die Carotinoid-Kristalle vollständig gelöst werden und eine Dichlormethan-Lösungsflüssigkeit mit einem Gehalt an Carotinoid von 0,5–2,0 Gew.-% erhalten wird;

3) die Dichlormethan-Lösungsflüssigkeit mit einem Gehalt an Carotinoid von 0,5–2,0 Gew.-% wird kontinuierlich einer Überschwerkraft-Kristallabscheidungs-
vorrichtung mit rotierendem Festbett und Flüssigkeitsverteilvorrichtung zugeführt, wobei gleichzei-

tig eine 5–10-fache Gewichtsmenge der Dichlormethan-Lösungsflüssigkeit an Alkohol beziehungsweise Isopropanol der Überschwerkraft-Kristallabscheidungs Vorrichtung mit rotierendem Festbett zugeführt wird, so dass Carotinoid in kristalliner Form abgeschieden und eine transparente Carotinoid-Dispersionsflüssigkeit erhalten wird;

4) die transparente Carotinoid-Dispersionsflüssigkeit wird unter Absenkung des Drucks in einem Dünnschichtverdampfer von Lösungsmittel befreit, so dass eine nano-dispergierte Carotinoid-Alkohol-Dispersionsflüssigkeit mit einem Gehalt an Carotinoid von 10–20 Gew.-% erhalten wird;

5) die nano-dispergierte Carotinoid-Alkohol-Dispersionsflüssigkeit wird mit Antioxidationsmittel und Schutzkolloid enthaltender Wasserlösung in einem anderen rotierenden Festbett mit Überschwerkraft vermischt, vernebelt und getrocknet, so dass nano-dispergierte high-all-trans-Carotinoid-Mikrokapseln erhalten werden.

um Gelatine, Fischgelatine beziehungsweise modifizierte Stärke handelt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen

2. Verfahren zur Herstellung von nano-dispergierten high-all-trans-Carotinoid-Mikrokapseln gemäß Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem vorstehend bezeichneten Carotinoid um Astaxanthin, Cantharidin, β -Carotin beziehungsweise Lycopen handelt.

3. Verfahren zur Herstellung von nano-dispergierten high-all-trans-Carotinoid-Mikrokapseln gemäß Patentanspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem vorstehend bezeichneten Lösungsreaktor um einen Mehretagen-Rührreaktor mit einem Höhen-Durchmesser-Verhältnis von 3–4 und insgesamt 3–4 Abschnitten mit Umrühren in jedem Abschnitt handelt, wobei das Material von unten in den Reaktor eingegeben wird und von oben aus dem Reaktor ausgegeben wird.

4. Verfahren zur Herstellung von nano-dispergierten high-all-trans-Carotinoid-Mikrokapseln gemäß Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass innerhalb von vorstehend bezeichnetem rotierenden Festbett mit Überschwerkraft Metallnetzfüllung und Flüssigkeitsverteilvorrichtung vorgesehen werden, wobei die Rotationsgeschwindigkeit 1000–3000 Umdrehungen/Minute beträgt.

5. Verfahren zur Herstellung von nano-dispergierten high-all-trans-Carotinoid-Mikrokapseln gemäß Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem vorstehend bezeichneten Antioxidationsmittel um Vitamin C, Vitamin C-Natriumsalz, Iso-Vitamin C beziehungsweise Iso-Vitamin C-Natriumsalz handelt.

6. Verfahren zur Herstellung von nano-dispergierten high-all-trans-Carotinoid-Mikrokapseln gemäß Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem vorstehend bezeichneten Schutzkolloid