



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 16 522 T2** 2005.07.21

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 947 197 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 16 522.9**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 301 209.5**

(96) Europäischer Anmeldetag: **18.02.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **06.10.1999**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **21.04.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **21.07.2005**

(51) Int Cl.⁷: **A61K 31/575**

A61K 9/14, A61K 9/16

(30) Unionspriorität:

25952	19.02.1998	US
185788	04.11.1998	US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, IE, IT, LI, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:

McNeil-PPC, Inc., Skillman, N.J., US

(72) Erfinder:

Burruano, Brid, King of Prussia, US; Hoy, Michael R., Sellersville, US; Bruce, Richard D., Rydal, US; Higgins, John D., Ft. Washington, US

(74) Vertreter:

BOEHMERT & BOEHMERT, 80336 München

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Herstellung wasserdispergierbare Sterol Formulierungen**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Hintergrund der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine Methode zur Herstellung von Spraygetrockneten Wasser-dispergierbaren Sterolformulierungen, insbesondere eine Methode zur Herstellung von dispergierbarem β -Sitosterol durch einen Spraytrocknungsprozeß.

[0002] Wie offenbart in den U.S.-Patenten Nrn. 5,502,045, 5,578,334 und 5,244,877, ist bekannt, daß der Konsum von β -Sitosterol die Cholesterol-Level im Blutstrom reduziert. Derzeit wird β -Sitosterol in Nahrungsmittel als ein Bestandteil des Nahrungsmittels aufgenommen, während das Nahrungsmittel hergestellt wird. Während dies erfolgreich in der Herstellung von Nahrungsmittel mit vorteilhaften Effekten ist, ist der Verbraucher limitiert auf jene Nahrungsmittel, bei welchen die Hersteller entschieden hatten, β -Sitosterol einzufügen.

[0003] Es wäre sehr wünschenswert, β -Sitosterol in einer praktischen Form, die fertig zum Verbrauch ist, zur Verfügung zu stellen, welche die Verbraucher einfach vor dem Essen zu ihrer Nahrung geben. Eine besonders zweckmäßige Form wäre eine Einweg-Portion von β -Sitosterol ähnlich zu denen, die derzeit für künstliche Süßstoffe erhältlich sind. Die Schwierigkeit, β -Sitosterol in dieser Form zur Verfügung zu stellen, besteht darin, daß es schwierig ist, den aktiven Bestandteil von anderen Sterolen, nämlich Stigmasterol, Campesterol und ähnlichem, zu separieren.

[0004] Versuche, dieses Problem zu lösen, sind in den U.S.-Patenten 3,881,005 und U.S. 4,195,084 beschrieben, in welchen Wasser-dispergierbare Sterole durch Mischen mit einem Arzneistoffträger und einem geeigneten Surfactant gebildet werden. Während diese Offenbarung ein Wasser-dispergierbares Sitosterol herstellt, wäre es höchst vorteilhaft, die Wasserdispergierbarkeit von β -Sitosterol zu verbessern, da angenommen wird, daß dies die effektivere Form für ein Cholesterol-senkendes Mittel ist.

Zusammenfassung der Erfindung

[0005] Eine primäre Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung einer stabilen Spray-getrockneten Pulvermatrix zur Verfügung zu stellen, welche selbstemulgierenden Charakter nach der Addition von wässrigem Medium aufweist. Gemäß der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren, wie in Anspruch 1 definiert, zur Verfügung gestellt.

[0006] Das Verfahren der vorliegenden Erfindung wird in der Abwesenheit von Entlüftungs- und Homogenisierungsschritten durchgeführt.

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

[0007] β -Sitosterole stammen typischerweise von Holz- oder Agrar-wirtschaftlichen Quellen, wie zum Beispiel Soja-basierenden Mischungen. Zusätzlich zu β -Sitosterol, wie in dieser Anmeldung verwendet, versteht man unter β -Sitosterol außerdem, die Ester von β -Sitosterolen sowie Stanol und Stanolesterderivate, welche die reduzierten Derivate des Sterols sind. Diese Derivate sind im Stand der Technik gut bekannt und beinhalten die Patente U.S. 5,244,887; U.S. 5,502,045 und U.S. 5,698,527. Die β -Sitosterole, die durch die vorliegende Erfindung hergestellt werden, sind Wasser-dispergierbar. Wie hierin verwendet, versteht man unter Wasser-dispergierbar, daß, wenn die Spray-getrocknete Formulierung von β -Sitosterol in Wasser gegeben wird, mindestens 200 mg Formulierung/ml Wasser durch milde Agitation dispergieren werden. Der Fachmann wird einschätzen, daß gewöhnlicherweise β -Sitosterole hydrophobe Materialien sind und daß nach der Addition von β -Sitosterol zu Wasser das β -Sitosterol an der Oberfläche des Wassers schwimmen und nicht dispergiert werden wird.

[0008] Die vorliegende Erfindung ist ebenso anwendbar auf eine andere Klasse von Cholesterol-senkenden Verbindungen, Oryzanol und seine Ester. Diese Materialien sind ebenso im Stand der Technik bekannt, ebenso wie die Ester der Oryzanolverbindung, siehe zum Beispiel U.S.-Patent Nr. 5,514,398 und PCT WO 98/01519. Die vorliegende Erfindung stellt ebenso Oryzanol, Ester von Oryzanol und andere verwandte Verbindungen in einer besser dispergierbaren Form zur Verfügung. Obwohl sich die verbleibende Beschreibung auf β -Sitosterole beziehen wird, ist die vorliegende Erfindung gleichermaßen auf besagtes Oryzanol und verwandte Verbindungen anwendbar.

[0009] Um bei der Aufnahme am effektivsten zu sein, sollte die Partikelgröße von β -Sitosterol im Bereich von

10 bis 40 µm sein. Mehr bevorzugt sollte die Partikelgröße von ungefähr 20 bis 35 µm sein. Jedes Mahlverfahren, das im Stand der Technik bekannt ist, kann verwendet werden, um β -Sitosterol zu mahlen. Geeignete Methoden beinhalten Pulverisierung, Drehhammermühle, Luftvermahlen und ähnliches, von welchen Luftvermahlen das am meisten bevorzugte ist. Kleinere Partikelgrößen werden bevorzugt, da das resultierende β -Sitosterol-Produkt leichter den Gallensalzen im Verdauungstrakt ausgesetzt wird. Die Handhabungseigenschaften des Produktes mit kleineren Partikelgrößen sind weniger wünschenswert, resultierend in einem höheren Bruchwinkel, höherem Schüttwinkel und Kompressibilität. Die Handhabung des Wasser-dispergierbaren β -Sitosterol-Produktes kann durch die Erhöhung der Partikelgröße verbessert werden; jedoch wird dies als nachteilig für die Wirksamkeit des β -Sitosterols in der Reduzierung des Serum-Cholesterols angesehen.

[0010] Um Wasser-dispergierbare β -Sitosterole herzustellen, werden geeignete Surfactanten benötigt. Die vorliegende Erfindung verwendet ein duales Surfactantensystem. Ein Surfactant in dem System ist monofunktional, während der zweite Surfactant polyfunktional ist. Die monofunktionalen Surfactanten neigen dazu, hydrophober zu sein, wohingegen die polyfunktionalen Surfactanten dazu neigen, hydrophil zu sein. Das Zwei-Surfactantensystem, das in dieser Erfindung verwendet wird, kreiert ein gemischtes Mizellensystem, das in dem Wasserdispergierbaren Produkt resultiert. Wie hierin verwendet, ist der monofunktionale Surfactant Polyoxyethylen-Sorbitanmonopalmitat, welcher die Fähigkeit hat, an β -Sitosterol zu binden. Der polyfunktionale Surfactant ist Sorbitan-Monooleat, welches die Fähigkeit hat, an das β -Sitosterol sowie an den anderen Surfactant zu binden.

[0011] Ein geeigneter monofunktionaler Surfactant ist, mit HLB-Werten in Klammern zur Verfügung gestellt [], Polyoxyethylen (20) – Sorbitan-Monopalmitat [15,6]. Wie es von Fachmännern verstanden wird, ist der HLB-Wert eines Surfactanten ein Ausdruck seines Hydrophil-Lipophil-Gleichgewichts, d.h. das Gleichgewicht der Größe und Stärke der hydrophilen (polaren) und lipophilen (nicht-polaren) Gruppen des Surfactanten.

[0012] Der Level von monofunktionalem Surfactant ist typischerweise von ungefähr 1 bis ungefähr 10 Gewichtsprozent basierend auf dem End-Trockengewicht des β -Sitosterol-Produktes, bevorzugterweise von ungefähr 1,5 bis ungefähr 4, und am meisten bevorzugt von ungefähr 2,0 bis ungefähr 2,5 Gewichtsprozent. Der Level von polyfunktionalem Surfactant ist typischerweise von ungefähr 0,5 bis ungefähr 10 Gewichtsprozent basierend auf dem End-Trockengewicht des β -Sitosterol-Produktes, bevorzugterweise von ungefähr 2 bis 4, und am meisten bevorzugt von ungefähr 2,0 bis ungefähr 2,5 Gewichtsprozent. TWEEN 40 ist der bevorzugte monofunktionale Surfactant und SPAN 80 ist der bevorzugte polyfunktionale Surfactant. Geeignete Verhältnisse von monofunktionalen/polyfunktionalen Surfactanten, welche die gemischten Mizellen formen, beinhalten von ungefähr 1:6 bis ungefähr 1,5:1, bevorzugterweise von ungefähr 1:4 bis ungefähr 1,3:1, am meisten bevorzugt ungefähr 1:1-Verhältnis. Der Level von Surfactant, der verwendet wird, reicht von ungefähr 0,5 bis ungefähr 8 Gewichtsprozent vom Gesamtsurfactantensystem, bevorzugterweise 1 bis ungefähr 6, am meisten bevorzugt von ungefähr 3 bis ungefähr 4 Gewichtsprozent.

[0013] In einer bevorzugten Ausführungsform werden zusätzlich zum Surfactant andere Arzneistoffträger, Tablettenhilfsmittel etc., zur Formulierung addiert, während sich die Suspension, vor dem Spray-Trocknungsprozeß bildet. Dies schließt günstigerweise Tablettenhilfsmittel und andere notwendige Bestandteile ein, wobei die Schritte zur Herstellung von Einheiten eliminiert oder reduziert werden. Wenn benötigt, können ebenso Bestandteile zu dem β -Sitosterol nach dem Spray-Trocknen addiert werden.

[0014] So können zum Beispiel Schmiermittel, Gleitmittel, Träger, Süßmittel, Zersetzungsmittel, Konservierungsmittel und andere Bestandteile zur Suspension in der Menge von ungefähr 5 bis ungefähr 40 Gewichtsprozent addiert werden, typischerweise von ungefähr 10 bis ungefähr 30 Prozent und am meisten bevorzugt von ungefähr 20 bis ungefähr 25 Prozent. Geeignete Bestandteile beinhalten Bindemittel, diese sind Akazien-schleim, Stärkeschleim, prägelatinisierte Stärke, Natriumalginat, Hydroxypropylmethylzellulose (HPMC), Stärkepasta, Polyvinylpyrrolidon, Carboxymethylzellulose, Dextrin, Ethylzellulose, Polyethylenglycol, Guarkernmehl, Zein, Hydroxyethylzellulose, Hydroxypropylzellulose, Methylzellulose, Polymethacrylat und Carboxymethylzellulose.

[0015] Zersetzende Mittel beinhalten mikrokristalline Zellulose (z.B. Avicel R), Natriumcarboxymethylzellulose (z.B. Nymcel R), modifizierten Zellulosegummi (z.B. Ac-Di-Sol R), quervernetztes Providon, Alginsäure und Alginate, prä-gelatinisierte Stärke, Natriumstärke-Glycollat (z.B. Explotab R, Primojel R), modifizierte Maisstärke (z.B. Stärke 1500R), Stärke (z. B. Kartoffel/Maisstärke) und Ionenaustauschharz, wie zum Beispiel Polacrin Calcium (z.B. Amberlite IRP-88).

[0016] Beispiele für wasserlösliche Füllstoffe sind: lösliche Lactose, komprimierbarer Zucker, Konditoreizucker.

cker, Dextrose, Mannitol, Natriumchlorid, Sorbitol, Xylitol. Beispiele für wasser-unlösliche Füllstoffe sind: Calciumcarbonat, Magnesiumcarbonat, Calciumphosphat (z.B. di- und tri-basisches Calciumphosphat), Calciumsulfat, Kaolin, mikrokristalline Zellulose, pulverisierte Zellulose, prä-gelatinisierte Stärke, Bariumsulfat, Magnesiumtrisilikat, Aluminiumhydroxid.

[0017] Gewöhnlich werden Schmiermittel in Mengen so gering wie möglich verwendet. Beispiele für Schmiermittel beinhalten: Stearate (z.B. Magnesium- oder Calciumstearat), Talkum, Polyethylenglycol, flüssiges Paraffin, Natriumlaurylsulfat, Magnesiumlaurylsulfat, Kolloid-Siliziumdioxid, Palmitstearat, Stearinsäure, Zinkstearat, hydrogenisiertes Pflanzenöl.

[0018] Gleitmittel beinhalten Talkum, Stärke, Magnesiumstearat, Silicaderivate, wie zum Beispiel Kolloidsilica (z.B. AEROSIL), pyrogenes Silica, hydriertes Natriumaluminat, Kolloid-Siliziumdioxid.

[0019] Geschmacksmittel beinhalten Orange, Kirsche und Erdbeere, Himbeere, Weintraube und Passionsfrucht.

[0020] Süßmittel beinhalten zum Beispiel Natriumsaccharin, Aspartam, Konditoreizucker, Sorbitol, Xylitol und Mischungen davon.

[0021] Das β -Sitosterol und die anderen Bestandteile in der Suspension sollten gleichförmig vermischt sein. Bevorzugterweise wird die Suspension durch Agitation gemischt, bevorzugterweise durch die Verwendung eines Hochgeschwindigkeits-Mixers. Die Partikelgröße der Mizellen, die in der Suspension gebildet werden, sind von ungefähr 50 bis ungefähr 400 μm , bevorzugterweise von ungefähr 100 bis ungefähr 300 μm und am meisten bevorzugt von ungefähr 150 bis ungefähr 250 μm in ihrer Größe. Die Größe der Mizellen, die in der Suspension gebildet werden, können durch die Anwendung eines Turbidimeters gemessen werden. Je stärker die Trübung, desto größer die Mizellenbildung. Es wird erwartet, daß stärkere Trübung, d. h. größere Mizellen, eine effektivere Form des β -Sitosterols für die Reduzierung des Cholesterols zur Verfügung stellen, wenn es konsumiert wird. Bevorzugte Trübungslevel sind größer als ungefähr 2000, bevorzugterweise größer als 2500 und am meisten bevorzugt größer als 3000 Nephelometrische Trübungseinheiten (Nephelometric Turbidity Units, NTU). Die Trübung, wie hierin verwendet, wird als die gleiche verwendet, wie sie durch das United States-Arzneibuch definiert wird, der Lichtstreuungseffekt der suspendierten Partikel und Trübung als Maß des Abfalls der Intensität des einfallenden Lichtstrahls pro Einheit Länge einer gegebenen Suspension. Der Bereich von Trübungswerten ist von 0 bis 20000 NTU. Als ein Referenzpunkt beträgt die Trübung von Wasser null. Die Trübung der Proben wurde bei Raumtemperatur gemessen.

[0022] Nachdem die Suspension mit der geeigneten Partikelgröße gebildet ist, wird die Suspension getrocknet. Geeignete Trocknungsmethoden beinhalten Gefriertrocknen, Rotations-, Vakuum- und Spray-Trocknen, von welchen Spray-Trocknen die bevorzugte ist. Der End-Feuchtigkeitsgehalt des getrockneten β -Sitosterols ist bevorzugterweise weniger als 1 Gewichtsprozent Wasser. Ein geringerer Feuchtigkeitsgehalt stellt gewöhnlicherweise verbesserte Flußeigenschaften zur Verfügung.

[0023] Während des Spray-Trocknens der Suspension wird es bevorzugt, daß die Eingangstemperatur von ungefähr 100 bis 120°C, bevorzugterweise von ungefähr 105 bis 115°C und am meisten bevorzugt von 107 bis ungefähr 112°C beträgt. Die Ausgangstemperatur des Spraytrockners ist zwischen ungefähr 65 und 85°C und am meisten bevorzugt von ungefähr 73 bis ungefähr 80°C.

[0024] Die Spray-getrocknete, Wasser-dispergierbare β -Sitosterol-Formulierung wird danach erhalten. Das resultierende Wasser-dispergierbare β -Sitosterol umfaßt mehr als 50 Gewichtsprozent Sterol, mehr als 4 und bevorzugterweise von ungefähr 5 bis ungefähr 10 Gewichtsprozent Surfactant, basierend auf dem End-Trockengewicht der β -Sitosterol-Formulierung. In einer stark bevorzugten Ausführungsform beinhaltet das β -Sitosterol außerdem ungefähr 5% Stärke und ungefähr 5% Siliziumdioxid.

[0025] Nachdem das β -Sitosterol vom Trockner entfernt wurde, wird es in einer geeigneten Größe, wie benötigt, verpackt. Die Form, in welcher das β -Sitosterol konsumiert wird, variiert in Abhängigkeit von der Bevorzugung des Verbrauchers. Geeignete Formen beinhalten Tabletten, kaubare Dosierungen, in der Herstellung von Nahrungsmitteln und Getränken sowie angewendet auf hergestellte Getränke und Nahrungserzeugnisse. In einer bevorzugten Ausführungsform kann β -Sitosterol in einer Portion einer Einweggröße verpackt werden, die von ungefähr 5 bis ungefähr 50 Gramm pro Portion enthält.

[0026] Die vorliegende Erfindung liefert Vorteile gegenüber vorherigen Offenbarungen, die Wasser-disper-

gierbare β -Sitosterole zur Verfügung stellen, dahingehend, daß mehrere teure und zeitaufwendige Verfahrensschritte eliminiert werden. Frühere Offenbarungen benötigten zugleich einen Homogenisierungs- und Entlüftungsschritt, um Wasser-dispergierbares β -Sitosterol herzustellen. Die vorliegende Erfindung stellt Wasser-dispergierbares β -Sitosterol durch die Anwendung einer Auswahl von vorteilhaften Kombinationen von Surfactanten zur Verfügung. Die Erfindung wird nun durch die folgenden Beispiele illustriert. In den Beispielen wurde die Stärke zu einer Partikelgröße von circa 10 μm gemahlen. In diesen Beispielen ist zu verstehen, daß, wenn nicht anderweitig ausgewiesen, alle Teile Gewichtsprozent sind.

[0027] Die folgenden Rohmaterialien sind von den folgenden Anbietern erhältlich.

CAB O SIL, Kolloid-Siliziumdioxid, Degussa Corp.

AEROSIL A200, Kolloid-Siliziumdioxid, Cabot Corp.

EM Compress, dibasisches Calciumphosphatdihydrat, Edward Mendall Compress Co., Inc.

M100 Maltodextrin (Dextrose-Äquivalent von ungefähr 10) Grain Process Corp.

Pluronic L-44, ein Polyethylen-Propylenglycol-Copolymer, BASF Corp.

SPAN 80, Sorbitanmonooleat, ICI Americas, Inc.

Stärke: Starch-NF-, National Starch and Chemicals Inc.

Sterole: Generol 122N, erhältlich von Henkel Company, Ambler, PA.

TWEEN 40, Polyoxyethylen-20-Sorbitanmonopalmitat, ICI Americas Inc.

TWEEN 60, Polyoxyethylen-20-Sorbitanmonostearat, ICI Americas Inc.

Beispiel 1: (Vergleichsbeispiel)

[0028] Dieses Beispiel beschreibt eine Formulierung für Spray-getrocknetes Material, das ungefähr 75% Sterole (basierend auf dem Trockengewicht) beinhaltet. Jeder Polyoxyethylen-Sorbitanfettsäureester kann anstelle von TWEEN 60 eingefügt werden.

Komponente:	Menge (g):
TWEEN 60	30
Maltodextrin – Maltrin M100	240
Aerosil A200	22
Starch NF	75
Phytosterole	1120
Wasser	10000

[0029] Die Probe wird wie folgt hergestellt: das TWEEN 60 und 500 g Wasser wurden addiert und die Mischung wurde auf einer heißen Platte, die auf 60°C eingestellt war, gerührt, bis sie uniform war. Die Lösung wurde in einen größeren Behälter transferiert, mit Wasser gewaschen. Die zusätzlichen verbleibenden 9500 g Wasser wurden addiert. Die Stärke, Maltrin M100, Aerosil 200 und die Sterole wurden ausgewogen und zur Lösung zugegeben. Die resultierende Lösung wurde mit einem Hochschubmischer (High Shear Mixer) für ungefähr 1 Stunde gemischt. Die Suspension wurde sofort danach Spray-getrocknet.

[0030] Die Trübung von 100 mg des resultierenden Spray-getrockneten Pulvers in 25 ml Wasser betrug ungefähr 300 NTU.

Beispiel 2: (Vergleichsbeispiel)

[0031] Das folgende Beispiel umreißt eine Spray-getrocknete Formulierung, die ungefähr 75% Sterole (basierend auf dem Trockengewicht) beinhaltet.

Komponente:	Menge (g):
Docusatnatrium	40
Maltodextrin – Maltrin M100	240
Aerosil A200	22
Starch NF	75
Phytosterole	1120
Wasser	10000

[0032] Die Probe wird wie folgt hergestellt: das Docusatnatrium wurde in einem Becherglas abgewogen, 500 g Wasser wurden addiert und die Mischung wurde auf einer heißen Platte, die auf 60°C eingestellt war, gerührt, bis sie uniform war. Die Lösung wurde in einen größeren Behälter transferiert, mit Wasser gewaschen. Die zusätzlichen verbleibenden 9500 g Wasser wurden addiert, die Stärke, Maltrin M100, Aerosil 200 und die Sterole wurden abgewogen und zur Lösung addiert. Die resultierende Lösung wurde mit einem Hochschubmischer (High Shear Mixer) für ungefähr 1 Stunde gemischt. Sofort anschließend wurde die Suspension Spray-getrocknet.

[0033] Die Trübung von 100 mg des resultierenden Spray-getrockneten Pulvers in 25 ml Wasser betrug ungefähr 2400 NTU.

Beispiel 3: (Vergleichsbeispiel)

[0034] Das folgende Beispiel umreißt eine Spray-getrocknete Formulierung, die ungefähr 75% Sterole (basierend auf dem Trockengewicht) beinhaltet. Jedes Poloxamer kann anstelle von Pluronic L-44 eingefügt werden.

Komponente:	Menge (g):
Pluronic L-44	80
Maltodextrin – Maltrin M100	240
Aerosil A200	22
Starch NF	75
Phytosterole	1120
Wasser	10000

[0035] Die Probe wird wie folgt hergestellt: das Pluronic L-44 wurde in einem Becherglas abgewogen, 500 g Wasser wurden addiert und die Mischung wurde auf einer heißen Platte, die auf 60°C eingestellt war, gerührt, bis sie uniform war. Die Lösung wurde in einen größeren Behälter transferiert, mit Wasser gewaschen. Die zusätzlichen verbleibenden 9500 g Wasser wurden addiert. Die Stärke, Maltrin M100, Aerosil 200 und die Sterole wurden abgewogen und zur Lösung addiert. Die resultierende Lösung wurde mit einem Hochschubmischer für ungefähr 1 Stunde gemischt. Die Suspension wurde sofort anschließend Spray-getrocknet.

[0036] Die Trübung von 100 mg des resultierenden Spray-getrockneten Pulvers in 25 ml Wasser betrug ungefähr 2600 NTU.

Beispiel 4:

Komponente:	Menge (g):
TWEEN 40	40
SPAN 80	40
Maltodextrin – Maltrin M100	240
Aerosil A200	22
Starch NF	75
Phytosterole	1120
Wasser	10000

[0037] Die Probe wurde wie folgt hergestellt: das Tween und Span wurden in einem Becherglas abgewogen, 500 g Wasser wurden addiert und die Mischung wurde auf einer heißen Platte, die auf 60°C eingestellt war, gerührt, bis sie uniform war. Die Lösung wurde in einen größeren Behälter transferiert, mit Wasser gewaschen. Die zusätzlichen verbleibenden 9500 g Wasser wurden addiert. Die Stärke, Maltrin M100, Aerosil 200 und die Sterole wurden abgewogen und zur Lösung addiert. Die resultierende Lösung wurde mit einem Hochschubmischer für ungefähr 1 Stunde gemischt. Die Suspension wurde sofort anschließend Spraygetrocknet.

[0038] Die Trübung von 100 mg des resultierenden Spray-getrockneten Pulvers in 25 ml Wasser betrug ungefähr 3500 NTU.

Beispiel 5

[0039] Drei separate Spray-Trocknungsexperimente wurden unter der Verwendung von drei verschiedenen phytoaktiven Verbindungen durchgeführt. Die phytoaktiven Verbindungen waren: β -Sitosterol, β -Sitostanol und Oryzanol-A. Die verbleibende Formulierung inklusive der phytoaktiven Verbindungen beinhaltet:

Komponente	Formulierung % trockene Basis	Formulierung % feuchte Basis
TWEEN 40	1,98	0,34
SPAN 80	1,98	0,34
Maltodextrin (MALTRIN M100)	15,82	2,74
AEROSIL 200	1,45	0,25
Starch N.F.	4,94	0,86
Phytoaktive Verbindung	73,83	12,81
Gereinigtes Wasser	Nicht anwendbar	82,65
Gesamttrockenbasis	100,0	Nicht anwendbar
Gesamtfeuchtigkeitsbasis	Nicht anwendbar	100,00

[0040] Die Trübung von 100 mg der resultierenden Spray-getrockneten Pulver in 25 ml Wasser betrug wie folgt:

Phytoaktive VerbindungTrübung β -Sitosterol

3155 NTU

 β -Sitostanol

4260 NTU

 γ -Oryzanol

2063 NTU

Beispiel 6

[0041] Spray-getrocknetes Material, das gemäß der Methode, wie in Beispiel 5 beschrieben, hergestellt wurde, wurde mit inaktiven Bestandteilen kombiniert, um Tabletten gemäß der Formulierung und dem Prozeß, wie unten beschrieben, herzustellen:

Material	Quantität (mg/Tablette)
Stanol-74 SD Granulat (73,83% aktiv)	677,2
Stearinsäure	4,4
Croscarmellose-Natrium	30,8
Kolloid-Siliziumdioxid	10,5
Mikrokristalline Zellulose	40,0
Tablettengewicht	762,9

a. Alle Bestandteile wurden in einer Plastiktüte vereinigt und für 5 Minuten gemischt.

b. Die Mischung wurde in Tabletten unter der Verwendung einer Carver-Pressen bei einer Kraft von 900 Pfund (ungefähr 4032 Newton) für 3 Sekunden unter der Verwendung von Caplet-geformtem Werkzeug 750 x 350 x 60 Landwerkzeug (Messungen in Tausendstel eines Inch) (oder ungefähr 1,9 x 0,89 x 0,15 Zentimeter) komprimiert. Tabletten wurden unter den folgenden Vorgaben komprimiert:

Durchschnittliches Gewicht (mg): 763

Dicke (mm): 6,36

Testergebnisse:

Härte (Durchschnitt): 11 kp

Disintegrationszeit*: 20 Minuten

* Apparat: USP 23 <701> p.1791 mit 900 Milliliter deionisiertes Wasser bei 37°C.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer Wasser-dispergierbaren β -Sitosterol- oder Oryzanol-Formulierung, umfassend:

a) zur Verfügung stellen eines wäßrigen Mediums;

b) Hinzumischen zu dem wäßrigen Medium von 1 bis 10 Gewichtsprozent eines monofunktionellen Oberflächen-aktiven Mittels und von 0,5 bis 10 Gewichtsprozent eines polyfunktionellen Oberflächen-aktiven Mittels, um ein Wasser-Oberflächen-aktives Mittel-Gemisch zu bilden, wobei die Prozentsätze auf dem finalen Trockengewicht der Formulierung basieren,

c) Hinzumischen von β -Sitosterol oder Oryzanol zu dem Wasser-Oberflächenaktiven Mittel-Gemisch, um eine β -Sitosterol- oder Oryzanol-Suspension zu bilden;

d) Trocknen der β -Sitosterol- oder Oryzanol-Suspension, um ein Wasserdispersierbares β -Sitosterol oder Oryzanol zu erhalten;
wobei das oben genannte Verfahren in der Abwesenheit von sowohl Entlüftungs- und Homogenisierungsschritten durchgeführt wird, und
worin die β -Sitosterol- oder Oryzanol-Suspension eine Trübung von höher als 2000 NTU aufweist, und wobei das monofunktionelle Oberflächen-aktive Mittel Polyoxyethylensorbitanmonopalmitat ist und das polyfunktionelle Oberflächen-aktive Mittel Sorbitanmonooleat ist.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das monofunktionelle Oberflächen-aktive Mittel in von 2 bis 2,5 Gewichtsprozent und das polyfunktionelle Oberflächen-aktive Mittel in von 2 bis 2,5 Gewichtsprozent verwendet wird.

3. Verfahren nach Anspruch 2, wobei das Gewichtsverhältnis des monofunktionellen Oberflächen-aktiven Mittels zu dem polyfunktionellen Oberflächen-aktiven Mittel ungefähr 1:1 ist.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die β -Sitosterol- oder Oryzanol-Suspension durch die Verwendung eines Hochgeschwindigkeitsmischers gebildet wird.

5. Verfahren nach Anspruch 4, wobei das β -Sitosterol oder Oryzanol vor der Bildung der β -Sitosterol- oder Oryzanol-Suspension gemahlen wird.

6. Einzeln portionierte Verpackung, die von 5 bis 50 Gramm einer durch das Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5 hergestellten Wasser-dispersierbaren β -Sitosterol- oder Oryzanol-Formulierung zur Verfügung stellt.

7. Tablette, umfassend die durch das Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5 hergestellte Wasser-dispersierbare β -Sitosterol- oder Oryzanol-Formulierung.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen