



РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 159 765** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 C 403/00, 403/24,**
401/00, A 61 K 31/355, C 07 D
311/72, A 61 K 31/59, 31/07

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 97100248/13, 06.01.1997

(24) Дата начала действия патента: 06.01.1997

(46) Опубликовано: 27.11.2000

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2024505 C1, 15.12.1994. US 4316917
A, 23.02.1982. RU 2043339 C1, 10.09.1995.

Адрес для переписки:

309293, Белгородская обл., г. Шебекино, ул.
Литвиновой 14, кв.2, Бочарову В.В.

(71) Заявитель(и):

Бочаров Виктор Владимирович

(73) Патентообладатель(ли):

Бочаров Виктор Владимирович

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ВОДОДИСПЕРСНЫХ ПРЕПАРАТОВ ЖИРОРАСТВОРИМЫХ ВИТАМИНОВ

(57) Реферат:

Изобретение относится к технологии приготовления порошкообразных, сыпучих, вододисперсных препаратов жирорастворимых витаминов и может быть использовано в пищевой, фармацевтической промышленности и кормопроизводстве. Готовят солюбилизат жирорастворимого витамина с поверхностно-активными веществами с ГЛБ 10 - 17 сорастворением при нормальных условиях в хлорорганических растворителях или толуоле. Затем адсорбируют на порошкообразном

водорастворимом (но не растворимом в растворителе) носителе при 60 - 75°C. Причем соотношение между компонентами составляют жирорастворимые витамины, ПАВ, растворитель 1 : 0,8 - 1,5 : 10 - 40. Носитель, в т.ч. порошкообразные водорастворимые витамины, вносят в количестве до получения 1 - 10%-ных составов по жирорастворимым витаминам. Это обеспечивает упрощение способа перевода жирорастворимых витаминов в вододисперсную порошкообразную форму. 2 з.п. ф-лы.



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 159 765** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 C 403/00, 403/24,**
401/00, A 61 K 31/355, C 07 D
311/72, A 61 K 31/59, 31/07

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **97100248/13, 06.01.1997**

(24) Effective date for property rights: **06.01.1997**

(46) Date of publication: **27.11.2000**

Mail address:

309293, Belgorodskaja obl., g. Shebekino,
ul. Litvinovoj 14, kv.2, Bocharovu V.V.

(71) Applicant(s):

Bocharov Viktor Vladimirovich

(73) Proprietor(s):

Bocharov Viktor Vladimirovich

(54) **METHOD OF AQUEOUS DISPERSIVE AGENTS OF FAT-SOLUBLE VITAMINS**

(57) Abstract:

FIELD: food and pharmaceutical industries, and feed production. SUBSTANCE: solubilizate of fat-soluble vitamin with surfactants with GLB 10-17 is prepared by codissolution under normal conditions in organochlorine solvents or toluene, then absorbed on water-soluble (but nonsoluble in solvent) powdery support at 60-75 °C. Solubilizate

comprises fat-soluble vitamins, surfactants and solvent at ratio of 1-0.8: 1.5-10-40. Support including water-soluble powdery vitamins are added in amount to prepare ~10% fat-soluble vitamins. This makes it possible to simplify method of transforming fat-soluble vitamins into aqueous dispersive form. EFFECT: more efficient preparation method. 3 cl, 6 ex

Изобретение относится к производству витаминов, а именно к способам получения порошкообразных вододисперсных препаратов жирорастворимых витаминов А, D, Е, К и b-каротина, используемых в пищевой и фармацевтической промышленности, кормопроизводстве и др.

5 В настоящее время известно несколько десятков витаминов, подразделяемых на две группы:

- жирорастворимые (А, D, Е, К, каротиноиды и др.),
- водорастворимые (В, С, РР и др.).

10 Приготовление препаратов водорастворимых витаминов и их использование не вызывает особых затруднений. В то же время применение жирорастворимых витаминов осложнено их основным свойством - практической нерастворимостью в воде.

По своей химической природе они представляют собой олеофильные соединения с высокими молекулярными массами:

- 15 А - ретинол, $C_{20}H_{30}O$,
 D₂ - эргокальциферол, $C_{28}H_{44}O$,
 Е - а-токоферол, $C_{20}H_{50}O_2$,
 К₁ - филлохинон, $C_{31}H_{46}O_2$,
 b-каротин, $C_{38}H_{56}$.

20 В последнее время в связи с потребностью в вододисперсных формах препаратов и развитием техники микрокапсулирования появились порошкообразные препаративные формы витамина А и b-каротина. Необходимо отметить, что приготовление вододисперсных форм b-каротина наиболее сложно из-за его большой молекулы и ее гидрофобности.

25 Анализ патентов по способам приготовления вододисперсных форм b-каротина показывает, что в настоящее время известны два способа их получения:

1. Микрокапсулирование. При этом b-каротин растворяют в жире в присутствии эмульгаторов и растворителя при повышенных температуре и давлении. Отдельно готовят водные растворы защитного коллоида (желатина и т.п. высокомолекулярные соединения) и смягчителей (сахара). Затем эти системы смешиваются при резком сбрасывании давления и 30 охлаждении. Частицы эмульсии, содержащие капельки жира растворенным b-каротином, покрываются при этом защитной оболочкой и подсушиваются. В результате получают мелкодисперсный порошкообразный продукт, диспергируемый в воде. Этот способ с теми или иными вариациями положен в основу патента РФ N 2024505 кл. С 07 С 403/24, заявлен 26.11.91, опубликован 15.12.94, Бюл. 23;

35 Недостатками этого способа являются: высокие энергозатраты, уникальность аппаратного оформления, а также сложность проведения технологического процесса.

2. Солюбилизация b-каротина неионогенными поверхностно-активными веществами (ПАВ) при температуре 150 - 180°C, близкой к температуре плавления b-каротина (176- 184°C) и быстрым охлаждением полученного солюбилизата для предотвращения 40 выпадения кристаллов b-каротина (патент США 4316917 кл. 426-540, А 23 L 1/27, 1982).

Более близким к предлагаемому способу является аналогичный предыдущему способ приготовления менее концентрированного по b-каротину (не более 2%) раствора в специально подготовленном для этого ПАВ (Твин 80) при 170 - 185°C, последующем 45 фильтровании солюбилизата при этих температурах. После охлаждения солюбилизат может использоваться как для приготовления жировых, так и водных систем (патент РФ 2043339, кл. С 07 С 403/02, А 23 L 1/27, заявлен 25.02.93, опубл. 10.09.95, Бюл. 25).

В конечном препарате содержится 1,5-10% b-каротина, до 10% стабилизатора и антиоксидантов и 80 - 88,5% неионогенных ПАВ. Приведенный в патенте пример, 50 доказывающий стабильность 0,2 - 0,3%-ного солюбилизата b-каротина с ПАВ в смеси стабилизаторами и антиоксидантами путем экстракции b-каротина растворителями (хлороформом, бензол, гексан) некорректен, поскольку указанные растворители в присутствии ПАВ образуют с вышеописанной системой растворы, а для экстракции необходимо наличие двухфазной системы.

Недостатками известного способа по прототипу являются:

- недостаточная стабильность солюбилизата, проявляющаяся в выпадении кристаллов β -каротина при охлаждении до нормальной температуры, что требует дополнительного прогрева солюбилизата до 150°C перед употреблением;

5 - необходимость длительного (30 - 90 мин) нагрева НПАВ - полиоксиэтиленовых эфиров моноолеатов сорбитана при 170 - 185°C, что может привести к термолизу молекул НПАВ и появлению в смеси нежелательных примесей, к тому же биологически активных;

- большой избыток НПАВ в солюбилизате (10 - 40-кратный) делает проблематичным использование такого продукта в пищевой и фармацевтической промышленности,

10 поскольку поверхностная, а следовательно, и биологическая активность НПАВ в биологических системах на несколько порядков выше, чем витаминов, а препарат, по своей сути, представляет ПАВ с добавками β -каротина.

В основу изобретения положена задача - разработка простого универсального способа перевода жирорастворимых витаминов в вододисперсную порошкообразную форму.

15 Сущность изобретения заключается в следующем:

- готовят солюбилизат витаминов с ПАВ при нормальных условиях соразмерением витаминов и ПАВ в хлорорганических растворителях или толуоле; при этом витамины, ПАВ и растворитель берут в соотношении 1 : 0,8 - 1,5 : 10 - 40;

20 - полученный солюбилизат адсорбируют на порошкообразном носителе, взятом в количестве, достаточном для получения 1-10%-ного целевого продукта по витамину, растворимом в воде, но не растворимом в растворителе, путем набрызгивания его при перемешивании на носитель при температуре 60 - 75°C, со скоростью ниже скорости испарения растворителя;

25 - в процессе нанесения солюбилизата на носитель отгоняется растворитель, после отгонки которого получают сыпучий порошок, стабильный при хранении, хорошо диспергируемый в воде, а полученная водная дисперсия устойчива к седиментации в течение длительного времени (не менее 7 суток);

- суммарная концентрация жиро- и водорастворимых витаминов в конечном продукте (порошке) может быть достигнута до 70 - 80%.

30 В качестве носителя могут быть использованы как обычные водорастворимые сахара (сорбит, лактоза и др.), соли (цитраты и др.), так и их смеси с кристаллическими водорастворимыми витаминами (С, В, РР и др.). Их роль сводится к равномерному распределению молекулярных комплексов на поверхности и внутри частиц. Пектины при их использовании, кроме того, обеспечивают "загущение" водной дисперсии после

35 растворения порошкообразного продукта.
В качестве ПАВ используют поверхностно-активные вещества или их смеси, ГЛБ которых составляет 10 - 17: оксиэтилированные моноолеаты сорбитана (Твин 80, ГЛБ 15,0), - триолеаты сорбитана (Твин 85, ГЛБ 11,0), - монолаураты сорбитана (Твин 20, ГЛБ 16,7), - монопальмитаты сорбитана (Твин 40, ГЛБ 15,6), - моностеараты сорбитана (Твин 60, ГЛБ 14,9); полиоксиэтиленгликолевые эфиры олеиновой кислоты (ГЛБ 12-13,2); цитраты моноглицеридов олеиновой или стеариновой кислоты (ГЛБ 10 - 12); моноолеил или моностеарилсахароза (ГЛБ 11 - 13); калиевые мыла (ГЛБ 17).

При этом ПАВ выполняют следующие функции:

45 - образуют молекулярные комплексы (солюбилизаты) витамин-ПАВ, которые затем адсорбируются на поверхности твердого порошкообразного водорастворимого носителя;

- "транспортируют" молекулы витаминов с поверхности внутрь по порам порошкообразной частицы носителя, тем самым обеспечивается сыпучесть порошка;

- после растворения порошкообразного продукта в воде предотвращают агрегацию частиц и молекулярных комплексов с выделением фазы.

50 Указанный интервал ГЛБ 10 - 17 позволяет подобрать ПАВ, обладающие вышеуказанными свойствами.

В качестве растворителя используют хлорорганические (дихлорэтан, хлористый этил, хлороформ) растворители или толуол.

Качество препаратов оценивают по следующим показателям:

5 Сыпучесть. В сухую пробирку насыпают препарат, закрывают ее пробкой и переворачивают на 180°. Препарат удовлетворяет качеству, если частички пересыпаются как песок в песочных часах без залипания. Периодичность проверки: ежедневно, один раз в течение 30 суток.

10 Растворимость в воде. Берут навеску препарата достаточную для приготовления 1%-ного раствора. В стакан наливают водопроводную воду. Затем навеску препарата высыпают в стакан на поверхность воды. Препарат удовлетворяет качеству, если он равномерно распределяется в объеме раствора при легком перемешивании в течение 1-2 минут. Полученную дисперсию наблюдают в течение 7 суток. Препарат удовлетворяет качеству, если не выпал осадок или не образовались "сливки".

15 Размер частиц в водной дисперсии. Из приготовленной водной дисперсии берут каплю, наносят ее на предметное стекло и рассматривают под микроскопом (увеличение 150 - 200-кратное). Препарат удовлетворяет качеству, если частицы имеют размер 1 - 5 мкм и не флоккулируют.

Стабильность цвета водной дисперсии (только для препаратов b-каротина). Водную дисперсию (50 мг/л по b-каротину) помещают в кювету 30 мм и измеряют оптическую плотность на ФЭК-58 (светофильтр N 3). Препарат удовлетворяет качеству, если оптическая плотность в течении 7 суток изменилась не более чем на 5%.

20 Аппаратурное оформление способа получения препаратов (лабораторный вариант).

Аппарат для приготовления препарата представляет собой трехгорлую колбу, оборудованную перемешивающим и нагревательным устройствами, холодильником с приемным сосудом, делительной воронкой.

Препараты готовят следующим образом:

- 25 - взвешивают носитель и помещают его в колбу;
- взвешивают в стакане жирорастворимые витамины, ПАВ и растворитель, после полного растворения продуктов солюбилизат помещают в делительную воронку;
- 30 - включают перемешивающее и нагревательное устройства и после достижения заданной температуры (60 - 75°C) солюбилизат по каплям наносят на носитель со скоростью ниже скорости испарения растворителя; отогнанный растворитель собирается в сборнике; процесс считают завершенным после отгонки всего растворителя;
- отключают обогрев и перемешивание, после охлаждения полученный препарат высыпают из колбы.

Сущность изобретения раскрывается следующими примерами:

35 Пример 1. Взвешивают 10 г а-токоферола (Е) и 12 г оксиэтилированного лаурата сорбитана (Твин 20, ГЛБ 16,7), растворяют в 100 г хлороформа. Полученный солюбилизат помещают в делительную воронку. Взвешивают носитель - порошкообразный сорбит в количестве 178 г и высыпают его в колбу. Включают мешалку и обогрев. По достижении температуры носителя 60°C по каплям наносят раствор из делительной воронки. После 40 нанесения всего раствора и отгонки растворителя порошок охлаждают и отключают перемешивание.

Получают порошок желтоватого цвета.

45 Порошок пересыпают в пробирку, закрывают пробкой и переворачивают на 180°. Порошок пересыпают без комкования и залипания. Переворачивание пробирки проводят ежедневно в течение 30 суток.

Взвешивают 0,5 г порошка и растворяют его в 50 мл водопроводной воды. Через 1 минуту порошок растворился с образованием опалесцирующего раствора. Наблюдают за раствором в течение 7 суток. За это время из раствора не выпал осадок и не образовались "сливки".

50 Помещают каплю раствора на предметное стекло и наблюдают ее под микроскопом. Частицы дисперсии однородны и не коагулируют.

Препарат удовлетворяет заданным требованиям.

Пример 2. Способ осуществляют, как описано в примере 1, используя в качестве

жирорастворимого витамина эргокальциферол (D) в количестве 10 г, в качестве ПАВ (Твин 60, ГЛБ 14,9) - 8 г, в качестве растворителя - толуол 100 мл, в качестве носителя - лактозу (182 г). Полученный солюбилизат наносят на лактозу при 60 - 70°C и остаточном давлении 0,2 - 0,3 ата. Получают порошок желтоватого цвета.

5 Проверяют качество порошка по вышеописанным методикам.

Качество препарата по сыпучести, растворимости и размеру частиц удовлетворяет заданным требованиям.

Пример 3. Способ осуществляют, как описано в примере 1, используя в качестве жирорастворимого витамина филлохинон (K₁) в количестве 10 г, в качестве ПАВ Твин 80 (ГЛБ 15,0) в количестве 14 г, в качестве растворителя дихлорэтан в количестве 100 мл, в качестве носителя смесь сорбита 100 г и лактозы 76 г.

Получают порошок желтого цвета.

Проверяют качество порошка по вышеописанным методикам.

15 Качество препарата по сыпучести, растворимости и размеру частиц удовлетворяет заданным требованиям.

Пример 4. Способ осуществляют, как описано в примере 1, используя в качестве жирорастворимых витаминов ретинол (A) в количестве 5 г и а-токоферол (E) в количестве 5 г, в качестве ПАВ смесь ТВИН 80 в количестве 8 г и ТВИН 85 в количестве 4 г с суммарным ГЛБ 13,3, в качестве растворителя хлороформ в количестве 100 г, в качестве носителя сорбит в количестве 80 г.

Получают порошок белого цвета.

Проверяют качество порошка по вышеописанным методикам.

Качество препарата по сыпучести, растворимости и размеру частиц удовлетворяет заданным требованиям.

25 Пример 5. Способ осуществляют, как описано в примере 1, используя в качестве жирорастворимых витаминов b-каротин в количестве 3 г и а-токоферол в количестве 6 г, в качестве ПАВ смесь Твин 80 в количестве 8 г и цитрат моноглицерида олеиновой кислоты в количестве 2 г с суммарным ГЛБ 14,0, в качестве растворителя хлороформ в количестве 100 г, в качестве носителя смесь сорбита 130,9 г, аскорбината кальция 30 г и пектина 1,1 г.

Получают порошок оранжевого цвета.

Проверяют качество порошка по вышеописанным методикам.

Качество препарата по сыпучести, растворимости, размеру частиц и стабильности цвета водной дисперсии (исходная оптическая плотность 0,85, через 7 суток - 0,82)

35 удовлетворяет заданным требованиям.

Пример 6. Способ осуществляют, как описано в примере 1, используя в качестве жирорастворимых витаминов смесь b-каротина в количестве 1,5 г и эргокальциферола в количестве 0,1 г, в качестве ПАВ Твин 80 в количестве 1,5 г и стеарат сахарозы в количестве 0,5 г с суммарным ГЛБ 13,0 г, в качестве растворителя хлороформ в количестве 20 г, в качестве носителя смесь сорбита 100 г, аскорбината калия 100 г, тиамин мононитрата (B₁) 10 г, рибофлавина (B₂), 10 г, пиридоксина (B₆) 2 г.

Получают порошок оранжевого цвета.

Проверяют качество препарата по вышеописанным методикам.

45 Качество препарата по сыпучести, растворимости, размеру частиц и стабильности цвета водной дисперсии (исходная оптическая плотность 0,75, через 7 суток - 0,72) удовлетворяет заданным требованиям.

Как следует из примеров, все полученные предлагаемым способом препараты имеют хорошую растворимость, сыпучесть, устойчивы во времени.

50 Таким образом, разработана принципиально новая универсальная технология перевода жирорастворимых витаминов и провитаминов в порошкообразную вододисперсную форму, основанную на адсорбции солюбилизата витамина с ПАВ водорастворимыми носителями.

Формула изобретения

1. Способ получения вододисперсионных препаратов жирорастворимых витаминов путем солюбилизации витаминов поверхностно-активными веществами ПАВ, отличающийся тем, что солюбилизацию проводят при нормальных условиях в среде хлорорганических растворителей или толуоле, затем полученный солюбилизат

5 адсорбируют при температуре 60 - 75°C и перемешивании на порошкообразных водорастворимых носителях, нерастворяющихся в растворителях, при этом витамины, ПАВ и растворитель берут в соотношении 1 : 0,8 - 1,5 : 10 - 40 соответственно, а носитель - в количествах, достаточных для получения 1 - 10%-ных препаратов по жирорастворимым витаминам.

10 2. Способ по п.1, отличающийся тем, что в состав носителя дополнительно вводят кристаллические водорастворимые витамины.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве ПАВ используют вещества или их смеси с ГЛБ 10-17.

15

20

25

30

35

40

45

50