



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년05월09일
(11) 등록번호 10-1143708
(24) 등록일자 2012년04월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/16 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2005-7018088

(22) 출원일자(국제) 2004년03월18일

심사청구일자 2009년03월17일

(85) 번역문제출일자 2005년09월26일

(65) 공개번호 10-2006-0002870

(43) 공개일자 2006년01월09일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2004/002821

(87) 국제공개번호 WO 2004/084862

국제공개일자 2004년10월07일

(30) 우선권주장

03007009.8 2003년03월27일

유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문헌

US04670247 A

전체 청구항 수 : 총 6 항

심사관 : 김문경

(54) 발명의 명칭 **비드렛의 제조방법**

(57) 요약

본 발명은 90℃ 내지 140℃의 온도에서 30초 내지 30분 또는 1분 내지 10분 또는 3분 내지 7분동안 건조 미립자 형태를 처리하는 단계를 포함하는, 지용성 비타민 활성 물질, 카로티노이드 및 다불포화된 지방산으로 구성된 군에서 선택된 활성 성분 하나 이상을 함유하는 가교 결합된 비드렛의 제조방법을 제공한다.

특허청구의 범위

청구항 1

지용성 비타민 활성 물질, 카로티노이드 및 다불포화된 지방산으로 구성된 군에서 선택된 활성 성분 하나 이상을 함유하는 가교 결합된 비드렛(beadlet)의 제조방법으로서,

상기 활성 성분의 농도가 총 농도 기준으로 비타민 A 500,000 IU/비드렛 g 내지 비타민 A 1,500,000 IU/비드렛 g, 비타민 D 100,000 IU/비드렛 g 내지 비타민 D 500,000 IU/비드렛 g, 비타민 E 50% 내지 75%, 카로티노이드 5% 내지 20% 및 트라이글리세라이드로서의 다불포화된 지방산 20% 내지 50%로 구성된 군에서 선택되고,

상기 제조방법이

- a) 상기 활성 성분; 젤라틴 및 아스코르빌 팔미테이트로 이루어진 군으로부터 선택된 유화제; 및 과당, 포도당, 유당, 맥아당, 목당, 아라비노스, 리보스 및 설탕 또는 둘 이상의 당의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 환원 당을 함유하는 에멀전을 형성하는 단계;
- b) 다당류; 규산 칼슘; 또는 규산 칼슘과 미세결정성 셀룰로스, 규산 마그네슘, 산화 마그네슘, 스테아르산, 스테아르산 칼슘, 스테아르산 마그네슘, 친수성 규산 및 카올린중 하나와의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 분산된 분말로 상기 에멀전의 소적(droplet)을 코팅함에 의해, 상기 에멀전을 건조 미립자 형태로 전환시키는 단계; 및
- c) 최종 비드렛 형태가, 총 활성 성분 함량의 90% 이상을 함유하는 중심(core) 영역, 및 총 활성 성분 함량의 10% 미만을 함유하며 상기 중심 영역을 둘러싸는 표면 영역을 갖도록, 상기 건조 미립자 형태를 90℃ 내지 140℃의 온도에서 30초 내지 30분동안 열 처리하는 단계

를 포함하는, 제조방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 지용성 비타민 활성 물질이 비타민 A, 비타민 D 및 비타민 E로 구성된 군에서 선택되고; 상기 카로티노이드가 β-카로틴, 리코펜, 제아잔틴, 아스타잔틴, 루테인, 카프산틴 및 크립톡산틴으로 구성된 군에서 선택되고; 상기 다불포화된 지방산이 아라키돈산, 에이코사헵타엔산, 도코사헥사엔산, γ-리놀렌산, 및 그의 트라이글리세라이드 및 에틸에스터로 구성된 군에서 선택되는, 제조방법.

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 건조 미립자 형태가 10% 미만의 함유량을 갖는, 제조방법.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 열 처리가, 비드렛 체류시간 및 온도가 조절되는 회분식 또는 연속식 공정으로 수행되는, 제조방법.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

상기 비드렛이, 100 내지 200℃의 온도를 갖는 열기 또는 질소 스트림중에 첨가되는, 제조방법.

청구항 8

삭제

청구항 9

제 1 항에 있어서,

상기 가열이 110℃ 내지 140℃의 최대 비드렛 온도에서 일어나는, 제조방법.

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 지용성 비타민, 카로티노이드 및 다불포화된 지방산으로 구성된 균에서 선택된 활성 성분을 고농도로 갖는 비드렛(beadlet)의 제조방법; 생성된 비드렛; 및 이를 함유하는 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 종래 기술은 그 자체로서 투여하기에 유용하고, 약학 투여량 형태, 예를 들어 정제, 캡슐, 분말 등을 형성하고, 동물 사료를 제조하기에 유용한 지용성 비타민 분말 조성물에 대해 개시하고 있다. 미국 특허 제 2,756,177 호는 비타민 활성 물질, 물, 젤라틴 및/또는 아카시아 검 및 당을 함유하는 에멀전을 형성하는 단계; 에멀전을 소적으로 전환하는 단계; 소적으로부터 형성된 비타민 활성 입자가 그의 미립자 형태가 형성될 때까지 서로서로 분리되어 유지되도록 대량의 전분성 분말중에 개개의 소적을 수집하는 단계; 및 전분성 수집 분말로부터 비타민 활성 입자를 분리하는 단계를 포함하는 건조 자유-유동성 분말의 제조방법에 대해 개시하고 있다. 상기 방법에 따라 제조된 비타민 함유 분말은 수용성이고 대부분의 용도를 위한 만족스러운 안정성 성질을 나타내나, 상기 물질은 동물 사료의 강화에 사용될 때 펠렛화(pelletize)의 스트레스를 견뎌야하는 문제점을 갖는다. 비타민 함유 물질은 공급 펠렛화 공정의 온도, 수분 및 압력 조건하에 그의 물리적 본질을 잃는 경향이 있고 그 생성물의 물리적 본질을 잃음으로써 지용성 비타민의 안정성을 손상시킨다.

미국 특허 제 4,670,247 호는 비타민 활성 물질, 물, 젤라틴 및 당을 함유하는 에멀전을 형성하는 단계; 에멀전을 소적으로 전환하는 단계; 소적으로부터의 비타민 활성 입자가 그의 미립자가 영구히 확립될 때까지 서로서로 분리되어 유지되도록 대량의 전분성 분말중에 개개의 소적을 수집하는 단계; 전분성 수집 분말로부터 비타민 활성 입자를 분리하는 단계; 및 입자를 약 90℃ 내지 약 180℃에서 열 처리하는 단계를 포함하는 수 불용성 비드렛 형태의 비타민 활성 제제의 제조방법에 관한 것이다. 이 방법에 따라, 열 처리 단계는 당의 카보닐기와 젤라틴 분자의 유리 아미노 잔기 사이의 반응에 의해 비드렛의 젤라틴 매트릭스를 불용화한다. 생성된 비드렛은 수 불용성이고 공급 펠렛화의 스트레스에 대해 증가된 안정성을 나타낸다. 가교 결합 공정은 비드렛을 제조하는데 사용되는 성분을 이용하고 가교 결합 시약 또는 첨가제를 조성물중에 첨가하는 것을 필요로 하지 않는다.

발명의 요약

미국 특허 제 4,670,247 호로부터 출발하는 본 발명의 중요한 목적은 높은 안정성 및 잠재성뿐만 아니라 활성 성분의 증가된 농도를 특징으로 하는 비드렛 형태의 비타민 활성 제제를 제공하는 것이다. 추가의 목적은 표면 영역에서 활성 성분의 손실을 감소시킨 비타민 활성 비드렛을 제공하는 것이다.

[0003] 보다 특히, 본 발명은 90°C 내지 140°C의 온도에서 30초 내지 30분 또는 1분 내지 10분 또는 3분 내지 7분동안 건조 미립자 형태를 처리하는 단계를 포함하는, 지용성 비타민 활성 물질, 카로티노이드 및 다불포화된 지방산으로 구성된 군에서 선택된 활성 성분 하나 이상을 함유하는 가교 결합된 비드렛의 제조방법을 제공한다.

발명의 상세한 설명

[0004] 지용성 비타민 활성 물질의 예로는 비타민을 함유한 오일, 전구비타민 및 순수하거나 실질적으로 순수한 비타민 (천연 및 합성 둘 다) 및 그의 화학 유도체 및 혼합물이 포함된다. 특히 흥미로운 것은 비타민 A, D, E 및 K로 구성된 군에서 선택된 비타민 및 그의 유도체이다. 예를 들어, 용어 "비타민 E"란 합성적으로 제조된 토코페롤 및 천연 토코페롤의 혼합물이 포함된다. 비타민 유도체의 예로는 비타민 A 아세테이트, 비타민 A 팔미테이트 및 비타민 E 아세테이트가 포함된다. 비타민 D-활성 물질의 예로는 비타민 D₃이 있다. 특정 예로서, 본 발명의 방법은 비타민 A-활성 물질 및 비타민 D-활성 물질, 예를 들어 비타민 A 및 비타민 D₃을 함유하는 비드렛을 생성할 수도 있다.

[0005] 하나의 양태에서, 본 발명의 방법은 지용성 비타민 활성 물질로서 비타민 A를 총 농도 기준으로 비타민 A 500,000 IU/비드렛 g 내지 비타민 A 1,500,000 IU/비드렛 g, 비타민 A 750,000 IU/비드렛 g 내지 1,500,000 IU/비드렛 g, 또는 비타민 A 750,000 IU/비드렛 g 내지 1,300,000 IU/비드렛 g으로 포함할 수도 있고, 예를 들어 비타민 A는 500,000 ±35,000 IU 활성 성분/비드렛 g, 750,000 ±35,000 IU 활성 성분/비드렛 g, 1,000,000 ±35,000 IU 활성 성분/비드렛 g, 또는 1,100,000 ±35,000 IU 활성 성분/비드렛 g의 총 농도로 비드렛중에 존재할 수도 있다. 지용성 비타민 활성 물질로서 비타민 D는 비타민 D 100,000 IU/비드렛 g 내지 비타민 D 500,000 IU/비드렛 g 또는 비타민 D 100,000 IU/비드렛 g 내지 비타민 D 200,000 IU/비드렛 g으로 존재할 수도 있고; 지용성 비타민 활성 물질로서 비타민 E는 비타민 E 50% 내지 75%로 존재할 수도 있다.

[0006] 카로티노이드의 예로는 β-카로틴, 리코펜, 제약잔틴, 아스탁잔틴, 루테인, 카프산틴 및 크립톡잔틴이 포함된다.

[0007] 하나의 양태에서, 본 발명의 방법은 카로티노이드를 총 농도 기준으로 5% 내지 20%, 5% 내지 15%, 또는 7% 내지 15%로 포함할 수도 있다.

[0008] 트라이글리세라이드 및/또는 에틸에스터로서 다불포화된 지방산의 예로는 아라키돈산, 에이코사펜타엔산, 도코사헥사엔산 및 γ-리놀렌산 및/또는 에틸에스터가 포함된다.

[0009] 하나의 양태에서, 본 발명의 방법은 트라이글리세라이드로서 다불포화된 지방산을 총 농도 기준으로 20% 내지 50%, 25% 내지 40%, 또는 28% 내지 38%로 포함할 수도 있다.

[0010] 본 발명의 방법에서 사용된 건조 미립자 형태는 당업자에게 공지된 임의의 과정, 예를 들어 활성 성분, 유화제, 직조제 및 환원 당을 함유하는 수성 에멀전을 형성한 후, 에멀전을 상기 에멀전의 비-수성 구성성분을 함유하는 건조 미립자 형태로 전환함으로써 제조될 수도 있다.

[0011] 유화제의 예로는 젤라틴 및 아스코르빌 팔미테이트가 있다. 젤라틴은 직조제로서 기능하는 동시에 유화제이다. "블룸(bloom)"을 실제적으로 0 내지 약 300의 범위로 갖는 임의의 젤라틴이 본 발명의 실시예에 사용될 수 있다. 유형 A 및 유형 B 젤라틴 둘 다 사용될 수 있다. 사용된 젤라틴은 블룸 140이 바람직하나, 블룸 30 및 블룸 75 또한 가능하다. 젤라틴의 존재하에 추가의 직조제는 필요치 않을 수도 있다.

[0012] 사용된 유화제, 예를 들어 젤라틴의 종류에 의존하는 유화제의 농도는 25% 내지 35%, 또는 그 미만으로 존재할 수도 있다.

[0013] 젤라틴 이외의 직조제의 예로는 카라기난, 개질된 전분, 개질된 셀룰로스, 잔탄 검, 아카시아 검, 펙틴, 구아, 카롭 검, 말토덱스트린 및 알기네이트가 포함된다.

[0014] 사용된 직조제의 종류에 의존하는 직조제의 농도는 예를 들어 0% 내지 15%일 수도 있다.

- [0015] 환원 당의 예로는 과당, 포도당, 유당, 맥아당, 목당, 아라비노스, 리보스 및 설탕이 있다. 하나의 유형의 당, 또는 둘 이상의 당의 혼합물이 사용될 수도 있다. 환원 당은 그 자체 또는 시럽, 예를 들어 과당 또는 포도당 시럽의 형태로 첨가될 수도 있다.
- [0016] 사용된 환원 당의 종류에 의존하는 환원 당의 농도는 예를 들어 2% 내지 10%, 또는 젤라틴:설탕의 비로 3:1 내지 7:1, 예를 들어 5:1일 수도 있다.
- [0017] 항산화제, 예컨대 6-에톡시-1,2-다이하이드록시-2,2,4-트라이메틸퀴놀린(에톡시퀸), 3,5-다이-3차-4-부틸 하이 드록시톨루엔(BHT) 및 3-3차 부틸-하이드록시아니졸(BHA); 습윤제, 예컨대 글리세롤, 소르비톨, 폴리에틸렌 글 라이콜, 프로필렌 글라이콜; 증량제; 및 가용제를 포함하는 다른 성분이 소량 혼입될 수도 있다.
- [0018] 전형적인 예로서 젤라틴 및 적절한 당은 글리세린과 미리 혼합된 물중에 용해될 수도 있다. 용해는 65 내지 70 °C에서 예를 들어 약 30분동안 지속될 수도 있다. 그 후, 예를 들어 항산화제와 함께 비타민 A가 첨가되고 유 화될 수도 있다. 예비-유화는 예를 들어 회전자/고정자 원리에 기초하여 콜로이드 밀로 수행될 수도 있다. 예 비-유화를 15 내지 30분동안 회전자의 회전 속도 500 내지 1500 rpm에서 유지한 후, 고압 균질화기를 통과시켜 에멀전을 미세한 소적으로 전환할 수도 있다.
- [0019] 하나의 실시예에서, 에멀전 소적을 "맞춘" 입자로 전환하는 것은 예를 들어 회전 실린더 드럼에 함유되고 이에 의해 교반된 분말 물질의 공기중의 에멀전을 회전 분무 헤드를 통해 현탁액으로 역지로 밀어 넣음으로써 미세하 게 분산된 분말 입자의 공기중의 에멀전 소적의 분무를 교반된 클라우드 또는 현탁액으로 도입함으로써 달성될 수도 있고, 이때 드럼 및 분무 헤드는 반대 방향으로 회전하여 공기중의 분말의 클라우드 또는 현탁액이 유입되 는 에멀전 분무와 반대의 회전으로 소용돌이치도록 한다.
- [0020] 에멀전 소적을 수집하고/코팅하기 위해 공정중에 사용된 미세하게 분산된 분말의 예로는 다당류, 예컨대 전분 및 개질된 전분, 및 규산 칼슘 단독 또는 규산 칼슘과 다음 혼합 성분중 하나와의 혼합물이 포함된다: 미세결정 성 셀룰로스, 규산 마그네슘, 산화 마그네슘, 스테아르산, 스테아르산 칼슘, 스테아르산 마그네슘, 친수성 규산 및 카올린. 규산 칼슘 단독으로 구성된 코팅물이 바람직하다. 규산 칼슘은 전체적 또는 부분적 수화물 형태로 존재할 수도 있다.
- [0021] 특히, 규산 칼슘 입자는 그 크기가 0.2 μm 미만, 특히 0.1 μm 미만이고, 비표면적이 약 80 m^2/g 내지 약 180 m^2/g , 바람직하게는 약 95 m^2/g 내지 120 m^2/g 일 때 적절하고, 평균 크기 약 5 내지 30 μm , 바람직하게는 5 내지 20 μm 의 응집체로 응집된다. SiO_2/CaO 비는 1.65 내지 2.65이다.
- [0022] 규산 칼슘 단독으로 구성된 코팅물에서, 규산 칼슘의 양은 2중량% 내지 12중량%, 바람직하게는 4중량% 내지 9중 량%일 수도 있다.
- [0023] 상기 언급한 혼합 성분 하나 이상과 규산 칼슘의 혼합물로 구성된 코팅물에서, 규산 칼슘 혼합물의 양은 5중량% 내지 25중량%일 수도 있다.
- [0024] 선택적으로, 생성된 건조 미립자 형태는 잔류하는 미세하게 분산된 분말로부터 분리될 수도 있다. 이는 그 자 체로 통상적인 조작에 의해, 예를 들어 단순하게 분말 및 건조 미립자 형태의 혼합물을, 수집 분말은 통과시키 면서 건조 미립자 형태는 보유하도록 선택된 크기의 진탕 스크린에 공급함으로써 수행될 수도 있다.
- [0025] 추가의 가공을 위해, 활성 물질을 함유하는 이들 건조 미립자 형태는 10% 미만, 바람직하게는 약 4 내지 6%의 함습량을 갖는 것이 바람직하다. 함습량이 더 높으면 건조 미립자 형태는 다양한 방법, 예를 들어 이들을 실온 에서 공기중에 노출시키거나 37°C 내지 45°C의 건조 오븐에서 온화한 가열을 함으로써 목적 함습량으로 건조될 수도 있다.
- [0026] 열 처리는 예를 들어 비드렛 체류시간 및 온도가 조절되는 회분식 또는 연속식 공정으로 수행될 수도 있다.
- [0027] 유동상 공정의 경우에, 비드렛은 회분식 공정의 경우에 초기에서 또는 연속식 유동상의 경우에 지속적으로 100 내지 200°C, 바람직하게는 130 내지 160°C의 온도를 갖는 열기 또는 질소 스트림중에 첨가된다. 비드렛 온도는 수 초 내지 1분내에 100°C 초과로 상승되어 신속하고 유효한 반응을 가능하게 한다. 비드렛은 5 내지 10분 후 에 준비가 된다. 비드렛은 처리의 종결시에 냉각된다.
- [0028] 연속식 섬광 처리의 경우에, 비드렛은 100 내지 200°C, 바람직하게는 130 내지 160°C의 열기상 스트림에 연속적 으로 공급된다. 비드렛은 예를 들어 300 rpm 초과와 기계적 교반에 의해 제거될 수 있다. 또한, 이러한 열 처 리를 만들기 위해 사용되는 관의 벽은 110 내지 180°C의 온도로 가열될 수 있다. 비드렛의 목적 가교 결합은

30초 내지 10분 또는 1분 내지 10분내에 최대 비드렛 온도 90℃ 내지 140℃, 바람직하게는 105℃ 내지 125℃로 도달될 수도 있다.

- [0029] 본 발명의 방법으로부터 생성된 비드렛 형태는 중심 영역 및 활성 성분의 손실이 감소되는 표면 영역을 갖는데, 이 또한 본 발명의 목적이다.
- [0030] 그러므로, 본 발명은 지용성 비타민 활성 물질, 카로티노이드 및 다불포화된 지방산으로 구성된 군에서 선택된 활성 성분 하나 이상을 고농도로 함유하는 중심 영역, 및 총 활성 성분 함량의 10% 미만, 바람직하게는 5% 미만을 함유하는 표면 영역을 갖는 비드렛 형태를 추가로 제공한다.
- [0031] 하나의 양태에서, 본 발명은 하기로 구성된 군에서 선택된 활성 성분 하나 이상을 함유하고, 표면 영역이 총 활성 성분 함량의 10% 미만을 함유하는 비드렛 형태를 제공한다:
- [0032] 총 농도 기준으로 800,000 IU 비타민 A/비드렛 g 내지 1,500,000 IU 비타민 A/비드렛 g, 또는 950,000 IU 비타민 A/비드렛 g 내지 1,250,000 IU 비타민 A/비드렛 g;
- [0033] 총 농도 기준으로 100,000 IU 비타민 D/비드렛 g 내지 500,000 IU 비타민 D/비드렛 g, 또는 100,000 IU 비타민 D/비드렛 g 내지 200,000 IU 비타민 D/비드렛;
- [0034] 총 농도 기준으로 50% 내지 75%의 비타민 E;
- [0035] 총 농도 기준으로 5% 내지 20%의 카로티노이드; 및
- [0036] 총 농도 기준으로 5% 내지 50%의 다불포화된 지방산.
- [0037] 또 다른 양태에서, 표면 영역은 총 활성 성분 함량의 5% 미만을 함유한다.
- [0038] 비드렛은 높은 안정성 및 잠재성을 특징으로 한다. 이 비드렛은 펠렛화될 때 그의 물리적 본질을 잃지 않고 높은 안정성, 예를 들어 공급 펠렛화 공정의 온도, 수분 및 압력에 대한 저항성을 나타낸다. 이는 수 불용성이고 생체 이용률에 관련한 특성을 유지한다.
- [0039] 본 발명의 비드렛의 전형적인 예는 예를 들어 하기 성분을 가질 수도 있다:
- [0040] 비타민 A 30% 내지 45%;
- [0041] 비타민 D₃ 0% 내지 2%;
- [0042] 6-에톡시-1,2-다이하이드로-2,2,4-트라이메틸퀴놀린(EMQ) 5% 내지 15%;
- [0043] 젤라틴 25% 내지 35%;
- [0044] 과당 5% 내지 10%;
- [0045] 글리세린 2% 내지 10%;
- [0046] 규산 칼슘 5% 내지 10%;
- [0047] 옥수수 전분 0% 내지 25%;
- [0048] 식용 지방 0% 내지 1%; 및
- [0049] 물.

실시예

- [0050] 실시예 1
- [0051] 비타민 A 1,000,000 IU/비드렛 g 및 비타민 D₃ 200,000 IU/비드렛 g을 함유하는 비드렛의 제조
- [0052] 젤라틴 블룸 140 약 90부 및 과당 18부를 65℃에서 가열함으로써 물 313.2부(글리세린 23.2부를 함유함)중에 용해한다. 그 후, 24% 에톡시퀸을 함유하는 비타민 A 158부(g당 비타민 A 분석표 2.1 Mio. IU) 및 비타민 D₃ 3.5부(g당 비타민 D₃ 분석표 20 Mio. IU)를 생성된 매트릭스와 혼합한 후, 예비-유화한다.

[0053] 비드렛을 미세하게 분산된 분말 규산 칼슘으로서 사용하여 분무한다. 비드렛의 평균 입자 크기는 200 μm 내지 300 μm이다.

[0054] 비드렛을 2개의 군으로 나눈다: 하나의 군은 비드렛의 열이력이 충분히 조절되지 않는 전통적인 천천히 가열되는 혼합기를 사용하여 처리하고, 다른 하나의 군은 유동상, 즉 비드렛의 온도 및 체류시간이 조절될 수 있는 장치에 의한 회분식 공정으로 처리한다. 결과를 하기 표 1에 비교한다:

표 1

	천천히 가열되는 혼합기	유동상
가교 결합후 비타민 A 함량(IU/g)	1,025,000	1,050,000
비타민 A 손실(%)	3 내지 4	0 내지 1
표면 비타민 A(%)	8 내지 10	1 내지 2
가교 결합 등급(%)	76%	82%

[0055]

[0056] 유동상에서, 온도를 100 내지 115℃로 5분동안 조절한다. 천천히 가열되는 혼합기에서, 비드렛을 90℃ 내지 124℃의 상승 온도에서 약 15분동안 가열한다.

[0057] **실시예 2**

[0058] 비타민 A 1,000,000 IU/비드렛 g을 함유하는 비드렛의 제조

[0059] 젤라틴 블룸 140 약 100부 및 과당 20부를 65℃에서 가열함으로써 물 308.2부(글리세린 13.2부를 함유함)중에 용해한다. 그 후, 24% 에톡시퀸을 함유하는 비타민 A 170부(g당 비타민 A 분석표 2.1 Mio. IU)를 생성된 매트릭스와 혼합한 후, 예비-유화한다.

[0060] 비드렛을 미세하게 분산된 분말 규산 칼슘으로서 사용하여 분무한다. 비드렛의 평균 입자 크기는 180 μm 내지 270 μm이다.

[0061] 비드렛을 3개의 군으로 나눈다: 첫 번째 군은 실시예 1에서와 같은 전통적인 천천히 가열되는 혼합기를 사용하여 처리하고, 두 번째 군은 실시예 1에서와 같은 유동상으로 처리하고, 세 번째 군은 기압 수송 및 기계적 수송의 조합에 의해 플래쉬 처리가 보증되는 희석된 상중의 연속식 플래쉬 처리로 처리한다. 결과를 하기 표 2에 비교한다:

표 2

	천천히 가열되는 혼합기	유동상	플래쉬 처리
가교 결합후 비타민 A 함량(IU/g)	1,119,000	1,146,000	1,143,000
비타민 A 손실(%)	3 내지 4	0 내지 1	0 내지 1
표면 비타민 A(%)	8 내지 10	2 내지 2.5	3 내지 5
가교 결합 등급(%)	50 내지 80	50 내지 80	50 내지 80

[0062]

[0063] 유동상에서, 온도를 110 내지 120℃로 5분동안 조절한다. 플래쉬 처리에서, 비드렛을 115℃ 내지 125℃의 상승 온도에서 1 내지 4분동안 처리한다. 천천히 가열되는 혼합기에서, 비드렛을 70℃ 내지 124℃의 상승 온도에서 약 20분동안 가열한다.

[0064] **실시예 3**

[0065] 비타민 A를 고농도로 함유하는 비드렛의 안정성

[0066] 실시예 1 및 실시예 2의 가교 결합된 비드렛에 대해 40℃ 및 75% 상대 습도에서 4주동안 저장 후 체류시간에 비추어 본 전형적인 안정성 성능은 약 90 내지 95%로서 50000 IU 비타민 A/활성 성분 g을 함유하는 표준 가교 결

합된 비타민 A에 필적할만하다.

[0067] **실시예 4**

[0068] 비타민 A 1,000,000 IU/비드렛 g을 함유하는 비드렛의 제조

[0069] 젤라틴 블룸 140 약 100부 및 과당 20부를 65℃에서 가열함으로써 물 308.2부(글리세린 13.2부를 함유함)중에 용해한다. 그 후, 24% 에톡시퀸을 함유하는 비타민 A 170부(g당 비타민 A 분석표 2.1 Mio. IU)를 생성된 매트릭스와 혼합한 후, 예비-유화한다.

[0070] 비드렛을 미세하게 분산된 분말 규산 칼슘으로서 사용하여 분무한다. 비드렛의 평균 입자 크기는 200 μm 내지 300 μm이다.

[0071] 3 로트의 비드렛을 회석된 상에서 연속식 플래쉬 처리로 처리하고, 여기서 플래쉬 처리가 기압 수송 및 기계적 수송의 조합에 의해 확실하게 된다. 결과를 하기 표 3에서 비교한다:

표 3

	로트 1	로트 2	로트 3
가교 결합후 비타민 A 함량(IU/g)	1,064,808	1,051,641	1,077,224
비타민 A 손실(%)	1 미만	1 미만	1 미만
표면 비타민 A(%)	3.7	4.0	3.5
가교 결합 등급(%)	60 내지 85	60 내지 85	60 내지 85

[0072]

플래쉬 처리에서, 비드렛을 105℃ 내지 115℃의 상승 온도에서 1 내지 5분동안 처리한다.

[0074] **실시예 5**

[0075] 비타민 A를 고농도로 함유하는 비드렛의 안정성

[0076] 실시예 4의 가교 결합된 비드렛에 대해 40℃ 및 75% 상대 습도에서 4주동안 저장 후 체류시간에 비추어 본 전형적인 안정성 성능은 약 95 내지 100%로서 50000 IU 비타민 A/활성 성분 g을 함유하는 표준 가교 결합된 비타민 A에 필적할만하다.

[0077] **실시예 6**

[0078] 비타민 A 1,000,000 IU/비드렛 g 및 비타민 D₃ 200,000 IU/비드렛 g을 함유하는 비드렛의 제조

[0079] 젤라틴 블룸 140 약 90부 및 과당 18부를 65℃에서 가열함으로써 물 313.2부(글리세린 23.2부를 함유함)중에 용해한다. 그 후, 24% 에톡시퀸을 함유하는 비타민 A 158부(g당 비타민 A 분석표 2.1 Mio. IU) 및 비타민 D₃ 3.5부(g당 비타민 D₃ 분석표 20 Mio. IU)를 생성된 매트릭스와 혼합한 후, 예비-유화한다.

[0080] 비드렛을 미세하게 분산된 분말 규산 칼슘으로서 사용하여 분무한다. 비드렛의 평균 입자 크기는 200 μm 내지 300 μm이다.

[0081] 3 로트의 비드렛을 회석된 상에서 연속식 플래쉬 처리로 처리하고, 여기서 기압 수송 및 기계적 수송의 조합에 의해 플래쉬 처리가 확실하게 된다. 결과를 하기 표 4에서 비교한다:

표 4

	로트 1	로트 2	로트 3
가교 결합후 비타민 A 함량(IU/g)	1,105,039	1,074,633	1,077,470
가교 결합후 비타민 D ₃ 함량(IU/g)	218,617	214,813	217,858
비타민 A 손실(%)	1 미만	1 미만	1 미만
표면 비타민 A(%)	4.7	4.7	4.6
가교 결합 등급(%)	60 내지 85	60 내지 85	60 내지 85

[0082]

[0083]

플래쉬 처리에서, 비드렛을 105℃ 내지 115℃의 상승 온도에서 1 내지 5분동안 처리한다.

[0084]

실시예 7

[0085]

비타민 A 및 D₃을 고농도로 함유하는 비드렛의 안정성

[0086]

실시예 6의 가교 결합된 비드렛에 대해 40℃ 및 75% 상대 습도에서 4주동안 저장 후 체류시간에 비추어 본 전형적인 안정성 성능은 비타민 A 및 D₃ 각각에 대해 약 95 내지 100% 및 약 100%로서 50000 IU 비타민 A/활성 성분 g 및 100,000 비타민 D₃/활성 성분 g을 함유하는 표준 가교 결합된 비타민 AD₃에 필적할만하다.