

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 30h,2/36

Zgłoszono: 01.10.1968 (P. 129 316)

Pierwszeństwo: 02.10.1967 Niemiecka
Republika
Demokratyczna

MKP A61k 27/00

Zgłoszenie ogłoszono: 30.11.1972

Opis patentowy opublikowano: 10.06.1974

Uprawniony z patentu: VEB Arzneimittelwerk Dresden, Radebeul (Niemiecka Republika Demokratyczna)

Sposób wytwarzania środka przeciwpiwowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania środka przeciwpiwowego, stosowanego do celów leczniczych.

Aktywowane metylopolisiloksany są stosowane w medycynie jako środek niszczący pianę, zwłaszcza w schorzeniach patologicznych, uwidaczniających się w nagromadzeniu gazów i warunkowanych tym chorobach przewodu pokarmowego. Związki te są również użytkowane w rentgenodiagnostyce i gastroskopii [J. of the Amer. Medical Assoc. 183, 272 (1963), ibid 174 2052 (1960), Med. Welt 51, 2765 (1964), Med. Klinik, 58, 1152 (1963), Münchn. Med. Wschr. 106, 1406 (1964)].

Znany jest sposób aktywowania metylopolisiloksanów na drodze homogenizacji z żelem krzemionkowym, takim, jak aerosil, umożliwiającą uzyskanie produktu, który tworzy z wodą emulsję, niszczącą pianę wodną, ale tylko w roztworach wodnych. Sposobem tym nie można jednak aktywować mieszaniny metylopolisiloksanów o prostym i rozgałęzionym łańcuchu krzemowym, gdyż produkt ten poddany wyżej opisanej obróbce, nie wykazuje zdolności niszczenia piany, natomiast uzyskuje tą właściwość dopiero wówczas, jeśli homogenizację z żelem krzemionkowym prowadzi się przy udziale emulgatorów lub środków ułatwiających rozpuszczanie.

Dotychczas mieszaninę metylopolisiloksanów o prostym i rozgałęzionym łańcuchu krzemowym aktywowano w ten sposób, że mieszaninę tych

2

związków homogenizowano z żelem krzemionkowym, takim, jak aerosil, po czym produkt rozcie-rano z emulgatorami, takimi, jak monostearynian glicerolu, uzyskując zaktywowany produkt, odpowiedni do stosowania w farmacji jako środek niszczący pianę.

Znane są również produkty do likwidowania piany, ale tylko w roztworach wodnych, wytwarzane np. według opisu patentowego NRD nr 5966 z mieszaniny liniowych i rozgałęzionych metylopolisiloksanów przy udziale środka, ułatwiającego rozpuszczanie, lub emulgatora bez stosowania aktywatora.

Zasadniczą wadą dotychczas znanych procesów aktywowania mieszaniny metylopolisiloksanów jest konieczność wprowadzania do nich znacznych ilości, do 25% wagowych, specjalnych, fizjologicznie tolerowanych emulgatorów względnie środków, ułatwiających rozpuszczanie (belgijski opis patentowy nr 637 543, brytyjski opis patentowy nr 1 022 393), co równocześnie powoduje, że związki te są stosowane w postaci emulsji, charakteryzującej się ograniczoną trwałością i stabilnością.

Natomiast inna dalsza wada procesu aktywacji polega na tym, że zaktywowana mieszanina metylopolisiloksanów nie jest odpowiednia do stosowania w gastroskopii i rentgenografii, ze względu na zawartość dużych objętości koloidalnego żelu krzemionkowego (do 5%), (belgijski opis patentowy nr 637 543; brytyjski opis patentowy 1 022 393; opisy

patentowe St. Zjedn. Am. nr nr 2 934 472, 2 595 928; japoński opis patentowy nr 8 241 64), lub innych stałych, nierozpuszczalnych w soku żołądkowo-jelitowym aktywatorów, przez co materiały te mogą wpływać szkodliwie na badania diagnostyczne. Ta sama wada występuje przy stosowaniu tabletek, które zawierają metylopolisiloksan i dodatkowo potrzebne środki do tabletkowania, ułatwiające poślizg, takie jak talk, stearynian magnezu. [Dt. Zeitschrift. Verdauungs- u Stoffwechselkrankheiten, 16, 111 (1956)].

Celem wynalazku było usunięcie powyższych wad przez opracowanie takiego sposobu wytwarzania środka przeciwpiwowego na drodze aktywacji mieszaniny metylopolisiloksanów, aby zaktywowana mieszanina nie zawierała dodatków dotychczas stosowanych takich, jak aktywatory i rozpuszczalniki, oraz innych nierozpuszczalnych substancji takich jak talk i stearynian magnezu, który to środek rozpuszcza się bez pozostałości, i otrzymania produktu, odpowiedniego zarówno dla celów terapeutycznych, jak i diagnostycznych.

Sposób wytwarzania środka przeciwpiwowego, zawierającego metylopolisiloksany według wynalazku polega na tym, że rozpuszczalny w wodzie węglowodan lub mieszaninę takich węglowodanów miesza się z mieszaniną, zawierającą w stosunku do wprowadzanych węglowodanów około 0,5—20% metylopolisiloksanów o łańcuchu prostym o wzorze 1 oraz metylopolisiloksanów o łańcuchu rozgałęzionym o wzorze 2, w których to wzorach n oznacza liczbę 100—400, bez dodatku aktywatorów i emulgatorów i z dodatkiem wody, po czym otrzymany produkt granuluje się i suszy.

Jako rozpuszczalne w wodzie węglowodany stosuje się skrobię, glukozę, galaktozę, laktozę, sacharozę. Korzystnie postępuje się w ten sposób, że węglowodany miesza się w ugniatarce z mieszaniną metylopolisiloksanów o prostym i rozgałęzionym łańcuchu krzemowym, wytworzoną według opisu patentowego NRD nr 5966, przy czym wprowadza się 1—10% wody w przeliczeniu na ogólną ilość użytych węglowodanów. Otrzymany granulaty można sprasowywać na tabletki lub pastylki, z tym, że jeśli zastosuje się więcej niż 15% metylopolisiloksanów w przeliczeniu na ilość użytych węglowodanów, wówczas nie otrzyma się granulatu, ale produkt oleisty.

Przy otrzymywaniu granulatu można ewentualnie dodawać substancje smakowe.

Zaktywowana sposobem według wynalazku mieszanina metylopolisiloksanów ma tę zaletę, że jest pozbawiona niepożądanych substancji towarzyszących (aktywatorów, emulgatorów i innych nierozpuszczalnych substancji, np. talk), i że pełne jej działanie, zapobiegające spienianiu utrzymuje się w ciągu dłuższego czasu składowania, a ponadto rozpuszcza się całkowicie w wodzie, zwłaszcza w soku żołądkowo-jelitowym i może być stosowana uniwersalnie zarówno jako lek, jak i środek diagnostyczny.

Aktywność preparatu oznaczono następującą metodą: W wysokiej 1-litrowej zlewce rozpuszczono 0,30 g syntetycznego środka pianotwórczego w 300 ml wody. Przy zastosowaniu szybkoobrotowego

mieszadła uzyskano wysokość piany 120—130 mm, mieszanie przerwano i po upływie 1 minuty zmierzono wysokość piany liniijką (H_1). Równocześnie zmieszano 2,67 g dobrze rozdrobnionej substancji, otrzymanej według przykładów I—IV (odpowiadającej 160 mg metylopolisiloksanu) z 10 ml wody i mieszaninę tę dodano do piany przy splukiwaniu niewielką ilością wody. Następnie całość mieszało w ciągu 1 minuty, po czym mieszanie przerwano i mierzono liniijką wysokość piany po 1,5 i 15 minutach (h_1 , h_2 , h_3).

Obliczenie:

1. Współczynnik skuteczności przeciwspieniającej E_0 :

$$E_0 = \frac{h_1 + h_2 + h_3}{3 \cdot h_a}$$

2. Zdolność przeciwspieniająca E

$$E = 100 \cdot (1 - E_0) \%$$

Uzyskana zdolność przeciwspieniająca wynosi 85—95% i jest zależna jedynie od jakości substancji.

Przy oznaczaniu zdolności przeciwspieniającej czystej substancji dodaje się do piany 160 mg metylopolisiloksanu o łańcuchach prostych i rozgałęzionych z 1,0 ml ketonu metyloetylowego. Keton spełnia rolę środka, ułatwiającego rozpuszczanie bez dodatku którego stabilna, dobrze spieniona piana nie zostanie rozłożona. Tą samą metodą stwierdzono zdolność przeciwspieniającą, wynoszącą 85—97%.

Przykład I. 23,5 kg laktozy sproszkowanej i 23,5 kg cukru pudru (sacharozę) zmieszano na sucho na ugniatarce. Po dodaniu 3,00 kg mieszaniny, zawierającej metylopolisiloksany o łańcuchu prostym i rozgałęzionym w postaci oleju, (otrzymanego według opisu patentowego NRD nr 5966 lub nr 11 960), ugniatano masę w ciągu krótkiego czasu i bezpośrednio po tym dodano świeżo przygotowany roztwór mieszaniny 0,30 l koncentratu cytrynowego, 0,10 l koncentratu ananasowego i 1,0 l wody. Po krótkotrwałym ugniataniu dodano 2 l wody, mieszaninę ugniatano, aż do uzyskania homogenicznej masy, odpowiedniej do granulowania. Wilgotny granulaty po odstaniu w ciągu nocy w temperaturze pokojowej i wysuszeniu w ciągu 12 godzin w temperaturze około 50°C klasyfikowano na sitach na granulki o pożądanej wielkości ziarna.

Wydajność około 40 kg równomiernego granulatu (80%). Po przerobieniu pozostałości na sitach wydajność wynosiła blisko 100%.

Zdolność przeciwspieniająca $E = 94,0\%$.

Przykład II. 47,0 kg laktozy miesza się w ugniataczu z 3,00 kg oleju silikonowego, wymieszonego w przykładzie I. Po pewnym czasie dodaje się do mieszaniny stopniowo 0,30 l koncentratu cytrynowego, 0,10 l koncentratu ananasowego i 0,90 kg soli sodowej sacharyny w 1,00 l wody. Po krótkotrwałym ugniataniu dodaje się około 7 l wody i mieszaninę ugniatano do konsystencji, nadającej się do granulowania, po czym granuluje się w znany sposób. Wydajność około 42 kg. Zdolność przeciwspieniająca $E = 91,5\%$.

Przykład III. Postępuje się, jak w przykła-

dzie II, z tym, że zamiast laktozy dodaje się 47,0 kg galaktozy i 0,090 kg soli sodowej sacharyny, jak również 10 l wody do granulowania. Wydajność około 39 kg. Zdolność przeciwspieniania $E = 94,5\%$.

Przykład IV. Postępuje się, jak w przykładzie I, z tym, że zamiast 23,5 kg laktozy wprowadza się 23,5 kg skrobi i około 6 l wody do granulowania. Wydajność około 40,5 kg. Zdolność przeciwspieniania $E = 90,5\%$.

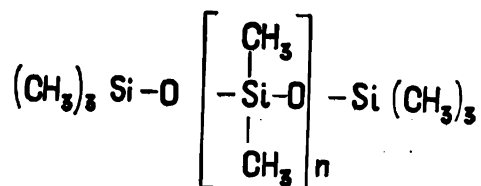
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania środka przeciw pianowego, zawierającego metylopolisiloksany, **znamienny tym**, że rozpuszczalny w wodzie węglowodan lub mie-

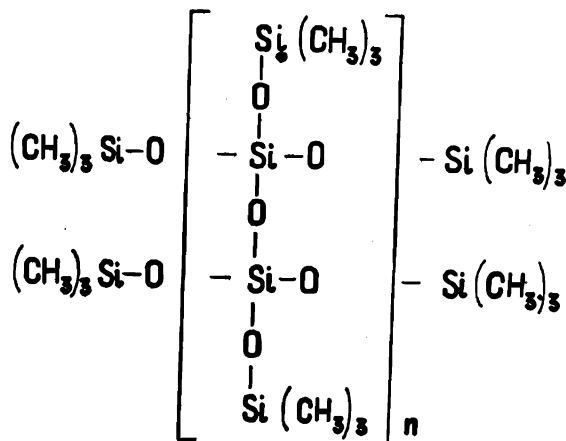
szaninę takich węglowodanów miesza się z mieszaniną, zawierającą w stosunku do wprowadzanych węglowodanów około 0,5—20% metylopolisiloksanów o łańcuchu prostym o wzorze 1 oraz metylopolisiloksanów o łańcuchu rozgałęzionym o wzorze 2, w których to wzorach n oznacza liczbę 100—400, bez dodatku aktywatorów i emulgatorów, z dodatkiem wody, po czym otrzymany produkt granuluje się i suszy.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalne w wodzie węglowodany stosuje się skrobię, glukozę, galaktozę, laktozę, sacharozę lub inne cukry.

3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że do mieszaniny dodaje się substancji smakowych.



Wzór 1



Wzór 2