



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

212525

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 09 07 79
(21) (PV 4794-79)

(51) Int. Cl.³
A 61 K 31/375
A 61 K 31/70

(40) Zveřejněno 31 08 81

(45) Vydáno 15 08 84

(75)

Autor vynálezu

KUBEC FRANTIŠEK RNDr., OPAVA, GINTER EMIL RNDr. CSc., BRATISLAVA

(54) Fyziologicky účinný přípravek na snížení hladiny plazmatického cholesterolu

Fyziologicky účinný přípravek na snížení hladiny plazmatického cholesterolu, vyznačující se tím, že obsahuje kyselinu askorbovou, anebo její sůl v množství 0,2 % až 20 % hmotnostních, jednu vlákninu vybranou ze skupiny vláknin, jako je pektin, pektany, alfa-celulóza, mikrokrystalická celulóza, étery celulózy, estery celulózy, hemi-celulóza v podobě otrub pšeničných, rýžových, ovesných, sójových, kukuřičných, polymer lignin, jitrocelový hydrokoloid, guarový polymer, arabskou gumu, agar, tragant, carrageen, kyselinu alginovou, její soli a estery, xantánový polysacharid anebo jejich směs v množství 5 % až 94,8 % hmotnostních a pomocné látky v množství 5 % až 70 % hmotnostních, především látky zabezpečující mikrobiální nezávadnost, chuť korigující látky, aromatické chutové látky a látky zvyšující stabilitu přípravku.

Přípravek podle předmětu vynálezu je možné používat především na snížení hladiny plazmatického cholesterolu, u řady potíží gastrointestinálního traktu a na ovlivnění hladiny glukózy a inzulínu v krvi.

Vynález se týká nového léčivého přípravku snižujícího hladinu plazmatického cholesterolu.

Z literatury je známo působení kyseliny askorbové na snížení hladiny plazmatického cholesterolu. Mechanismus tohoto účinku je nejlépe objasněn v přihlášce objevu PO 30-77, "Funkcia vitamínu C v 7-alfa-hydroxylácii cholesterolu při biosyntéze žílových kyselin": Na původním modelu chronického skrytého nedostatku vitamínu C u morčat se sledoval mechanismus zásahu chronického deficitu askorbové kyseliny do metabolismu cholesterolu. Kombinací radioizotopové techniky (značkové prekursor a katabolity cholesterolu, cholesterol značkový s ^{14}C v různých částech molekuly) byla objevena dosud neznámá funkce vitamínu C. L-askorbová kyselina je nutná na vnášení hydroxyskupiny na 7. uhlík sterolového jádra cholesterolu. 7-alfa-hydroxylace cholesterolu probíhá v jaterních buňkách za účasti cytochromu P-450 a je klíčovou, rychlost limitující reakcí přeměny cholesterolu na jeho hlavní katabolický produkt, žlučové kyseliny. Rychlost této reakce rozhoduje do značné míry o celkové rychlosti ireverzibilní eliminace exogenního i endogenního cholesterolu z organismu.

Při skrytém nedostatku vitamínu C je tato reakce zpomalena, následkem čehož dochází k hromadění cholesterolu v játrech, k zvýšení cholesterolémie, k prodloužení biologického poločasu plazmatického cholesterolu a v dlouhodobých pokusech až k ateromatózním změnám na cévním systému. Vysoké dávky vitamínu C naopak katabolismus cholesterolu urychlují. Funkci vitamínu C při transformaci cholesterolu na žlučové kyseliny potvrdilo více zahraničních autorů. Sledování vlivu askorbové kyseliny na hypercholesterolémii u lidí naznačilo, že výsledky získané u pokusných zvířat je možné opatrně, při respektování mezidruhových rozdílů, extrapolovat i na lidský organismus. Vzhledem na značný výskyt sezónního nedostatku vitamínu C v zimních a jarních měsících znamená prevence skrytého nedostatku vitamínu C nádeji pro fyziologickou kontrolu hypercholesterolémie u velkého počtu lidí.

Definice - Jev spočívající ve funkci vitamínu C (L-askorbové kyseliny) při klíčové, rychlost limitující reakci transformace cholesterolu na žlučové kyseliny, 7-alfa-hydroxylace sterolového jádra cholesterolu (Hardinge, M. G. and Stare, F. J., 1954, Nutritional studies of vegetarians, II. Dietary and serum levels of cholesterol, J. Clin. Nutr., 2: 83; Keys, A., Grande, F. and Anderson, J. T., 1961, Fiber and pectin in the diet and serum cholesterol concentration in man, Proc. Soc. Experl. Biol. Med., 106: 555; West, R. O. and Hayes, O. B., 1968, Diet and serum cholesterol levels: A comparison between vegetarians and nonvegetarians in a Seventh-Day Adventist group, Amer. J. Clin. Nutr., 21: 853), kde mechanismus účinku, podle dosud známých údajů (Story, J. A. and Kritchevski, D., "Dietary fiber and lipid metabolism" in Fiber in Human Nutrition, G. A. Spiller and R. J. Amen, editors, New York: Plenum Press. 1976/ chapter 7), spočívá ve vazbě vlákniny na žlučové kyseliny. Žlučové kyseliny jsou v gastrointestinálním traktu vázány vlákninou s následovným přerušением enterohepatálního oběhu žlučových kyselin, což má za následek zvýšenou transformaci cholesterolu na žlučové kyseliny. Žlučové kyseliny vázané na vlákninu se vylučují stolicí.

Vlákninou (Dietary fiber) podle tohoto vynálezu jsou všechny komponenty potravy, které nejsou štěpeny enzymy přítomnými v lidském zažívacím traktu na nízkomolekulární látky absorbovatelné do krevního řečiště. Slovo vláknina samo o sobě není správné, protože pod tímto pojmem vystupují i látky, které nemají fyzikální charakter vlákninový. Patří sem hemicelulózy, pektové substance, biologické polymery (gums), mucilaginóza a mnohé další sacharidy, jako je lignin a celulóza. Definice vlákniny je citována podle Food Technol., 1979, 33: 35-39, bez uvedení autora.

Ve farmakologické skupině hypolipidemik jsme se dosud nesetkali s léčivým přípravkem, u kterého by se využívalo obou výše uvedených mechanismů účinku - tj. zvýšeného katabolismu cholesterolu v jaterních mikrosomech vitamínem C a přerušением enterohepatálního oběhu žlučových kyselin absorpcí na vlákninu. Žádné z dosud známých hypolipidemik uvedenou kombinací neobsahuje.

Přípravek na snížení hladiny plazmatického cholesterolu vyrobený podle předmětu tohoto vynálezu - složený z kyseliny askorbové nebo její soli v množství 0,2 až 20 % hmot. a látky ze skupiny vláknin, jako je pektin, pektany, alfa-celulóza, mikrokrytalická celulóza a deriváty celulózy, především její étery a estery, hemicelulóza v podobě otrub pšeničných, rýžových, ovesných, sójových, kukuřičných, polymer lignin, slizy v podobě jitrocelového hydrokoloidu a polymer guarový, arabská guma, agar, tragant, carrageen, kyselina alginová, její soli a estery, xantánový polysacharid anebo jejich směs v množství 5 až 94,8 % hmot. a pomocné látky v množství 5 až 70 % hmot., především látky zabezpečující mikrobiální nezávadnost, chuť korigující látky, aromatické chuťové látky a látky zvyšující stabilitu přípravku.

Způsob přípravy přípravku je následovný: Práškové komponenty se přesítují na síti VI (ČsL 3) do vhodného homogenizačního zařízení na homogenizaci prachů. Po zhomogenizování se granulují vodným nebo vodně alkoholickým roztokem sladidel za přidání dvojsodné soli kyseliny etyléndiamintetraoctové. Vlhký granulát se suší ve fluidní sušárně v proudě vzduchu nebo volně uložený v sušárně. Každé zvýšení teploty při sušení je na úkor stability přípravku. Po vysušení se granulát přesítuje na síti II (ČsL 3). V homogenizačním zařízení se ke granulátu přidá aróma a celý obsah se dokonale zhomogenizuje. Z technologického hlediska se jako optimální strojní zařízení jeví homogenizátor, který je u dna opatřen míchadlem a v prostoru rychloběžným nožovým mixérem. V tomto zařízení probíhá homogenizace prachů i následovná granulace.

Dále je předmět vynálezu objasněn na třech příkladech, bez toho, že by se na ně výlučně omezoval.

P ř í k l a d 1

askorbát vápenatý	3,63 % hmot.
guarový polymer	90,00 % hmot.
benzoan sodný	0,10 % hmot.
glukóza	5,27 % hmot.
aróma pomerančová	1,00 % hmot.

Způsob přípravy:

Do homogenizačního zařízení, opatřeného u dna míchadlem a v prostoru homogenizátoru rychloběžným nožovým mixérem, nařazujeme askorbát vápenatý, guarový polymer a benzoan sodný. Všechny uvedené prachové součásti byly předem přesítovány přes síti VI (ČsL 3). Glukózu rozpustíme ve vodě na roztok o koncentraci 50 % hmot. Tímto roztokem granulujeme, jakmile jsou prachové součásti dokonale homogenní. Vlhký granulát sušíme ve fluidizačním zařízení za obvyklé teploty. Po usušení granulát přesítujeme na síti II (ČsL 3). Přesítovaný granulát opatrně zhomogenizujeme s aróma.

Tímto způsobem získáme granulát, který je slabě nahnědlý až šedavý. Barva závisí na odstínu výchozího guarového polymeru. Granulát se ve vodě nerozpouští, ale bobtná. Chuti je sladké a voní i chutná jako pomeranč.

P ř í k l a d 2

askorbát sodný	3,37 % hmot.
lignin	90,00 % hmot.
metylester kyseliny p-hydroxybenzoové	0,15 % hmot.
dvojsodná sůl kyseliny etyléndiamintetraoctové	0,05 % hmot.
sorbitol	4,43 % hmot.
aróma jablečné	2,00 % hmot.

Způsob přípravy:

Do homogenizačního zařízení, opatřeného u dna míchadlem a v prostoru homogenizátoru rychloběžným nožovým mixérem, našaržujeme askorbát sodný, lignin a metylester kyseliny p-hydroxybenzoové. Všechny uvedené substance byly přesítovány přes síto VI (ČsL 3). V 67% vodném roztoku sorbitolu (hmotnostní %) rozpustíme dvojsodnou sůl kyseliny etyléndiamintetraoctové. Jakmile jsou prachové substance homogenní, granulujeme roztokem sorbitolu. Granulát sušíme ve fluidizačním zařízení za obvyčejné teploty a po vysušení ho přesítujeme na síť II (ČsL 3). Přidáme aróma a vše zhomogenizujeme v homogenizátoru tvaru krychle, který se pomalu převrací.

Tímto způsobem získáme granulát, jehož barva je závislá na barvě výchozího ligninu. Granulát se ve vodě nerozpouští, ale bobtná. Chuti je mírně nasládlé i voní jableky.

P ř í k l a d 3

kyselina askorbová	3,00 % hmot.
pektin	90,00 % hmot.
sorban draselný	0,10 % hmot.
dvojsodná sůl kyseliny etyléndiamintetraoctové	0,05 % hmot.
sacharóza	5,85 % hmot.
aróma citrónová	1,00 % hmot.

Způsob přípravy:

Do homogenizačního zařízení, opatřeného u dna míchadlem a v prostoru homogenizátoru rychloběžným nožovým mixérem, našaržujeme kyselinu askorbovou, pektin a sorban draselný. Všechny uvedené složky byly přesítovány přes síto VI (ČsL 3). Ze sacharózy připravíme 64% roztok (hmotnostní procenta) a rozpustíme v něm dvojsodnou sůl kyseliny etyléndiamintetraoctové. Tímto roztokem granulujeme, jakmile jsou všechny prachové součásti dokonale homogenní. Vlhký granulát sušíme ve fluidizačním zařízení za obvyčejné teploty. Po usušení granulát opatrně zhomogenizujeme s citrónovým aróma, když jsme ho předtím přesítovali na síť II (ČsL 3).

Tímto způsobem získáme granulát slabě nahnědlý, popřípadě nažloutlý. Barva je závislá na výchozí surovině - pektinu. Granulát ve vodě silně bobtná. Chuti je mírně nasládlé, mírně kyselé a chutná i voní po citróněch.

Pektin používaný v našem přípravku je nejlépe popsanou látkou ze skupiny vláknin. Odpovídá specifikacím v "Food Chemicals Codex", 2nd Ed. 1972, National Academy of Sciences, Washington, D. C. a v publikaci FAO/WHO: Specifications for the identity and purity of Food Additives - Part I. Thickening agent, Stabilizers, Rome 1973. Jeho působení na krevní

lipidy a na vylučování steroidů stolicí je popsáno například v práci autorů Kay, R. M., and A. S. Truswell, 1977, Effect of citrus pectin on blood lipide and fecal steroid excretion in man, *Am. J. Clin. Nutr.*, **30**: 171. Podrobně je toto působení rovněž popsáno v Campbell, L. A., and G. H. Palmer. Pectin. In: *Topics in Dietary Fiber Research*, edited by G. A. Spiller and R. J. Amen. New York: Plenum, 1978, p. 105. Mnoho publikací se zabývá rovněž působením pektinu v kombinaci s jinými vlákninami. Jenkins, D. J. A., C. Newton, A. R. Leeds, and J. H. Cummings. 1975, Effect of pectin, guar gum, and wheat fiber on serum cholesterol. *Lancet*, **1**, **1**, 116. Podobně existuje velký počet dalších kombinací vláknin, například pektin s alginátem; pektin, celulóza a hemicelulóza; pektin, guarový polymer a otruby pšeničné; pektin a arabská guma; jítrocelový hydrokoloid s celulózou a iontoměničem Chostyraminem. Světové písemnictví o této problematice je dnes již velmi rozsáhlé. Dále citované práce patří k nejprůhlednějším a problematiku vláknin nejlépe objasňujícím. Spiller, G. A., and E. A. Shipley, 1977, *Wld. Rev. Nutr. Diet.*, **27**: 105-131, *Perspectives in Dietary Fiber in Human Nutrition*. G. A. Spiller, E. A. Shipley and J. A. Blake, 1978, *CRC Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, **10** (1) 31-90. Kelsay, J. A., 1978, *Am. J. Clin. Nutr.*, **31**, No. 1: 142-159, v této práci je uveden přehled všech testů a zkoušek u lidí s vlákninami počínaje rokem 1932. Název práce je "A review of research on effects of fiber intake on man".

Přípravek podle předmětu našeho vynálezu je možné používat především na snížení hladiny plazmatického cholesterolu, ale rovněž u řady potíží gastrointestinálního traktu; rovněž ovlivňuje hladiny glukózy a inzulinu v krvi.

S přípravkem připraveným podle předmětu vynálezu byly prováděny experimenty na zvířatech (morčatech). Podstatou zkoušení bylo sledování hladiny cholesterolu v krvi a v játrech. Zvířata byla rozdělena do tří skupin, kde první skupina byla krmena základní dietou, která vyvolává zvýšení hladiny cholesterolu v krvi, druhá skupina byla krmena rovněž základní dietou, ke které byl přidán v množství 5 % hmot. pektin, a třetí skupina dostávala základní dietu s 5 % hmot. pektinu a 0,5 % hmot. kyseliny askorbové. Sledování trvalo devět týdnů a měřeno bylo v čase 0, 3, 6 a 9 týdnů.

P o k u s n é s k u p i n y				
	Trvání pokusu (týdnů)	1. skupina	2. skupina	3. skupina
Celkový cholesterol v krvi ²⁾	0	49 ± 8 ¹⁾		
	3	91 ± 12		
	6	106 ± 11	85 ± 8	72 ± 11
				(P > 0,05) ³⁾
	9	137 ± 13	103 ± 11	90 ± 12
				(P > 0,05) ³⁾
Celkový cholesterol v játrech ⁴⁾	0	229 ± 16		
	3	289 ± 25		
	6	267 ± 15	257 ± 8	245 ± 14
	9	484 ± 45	280 ± 11	267 ± 29
			(P > 0,001) ³⁾	(P > 0,001) ³⁾

¹⁾ průměr z devíti až desíti zvířat ± standardní odchylka 0,

²⁾ mg/100 ml séra,

³⁾ statisticky významné ve srovnání se skupinou krmnou pouze základní dietou,

⁴⁾ mg/100 g vlhké tkáně.

Vliv vlákniny a kyseliny askorbové na pokles hladiny cholesterolu v krvi je zřejmý z uvedené tabulky a s prodlužující se dobou pokusu vzrůstá rozdíl mezi jednotlivými skupinami.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Fyziologicky účinný přípravek na snížení hladiny plazmatického cholesterolu, vyznačující se tím, že obsahuje kyselinu askorbovou, anebo její sůl v množství 0,2 % až 20 % hmot., jednu vlákninu vybranou ze skupiny vláknin, jako je pektin, pektany, alfa-celulóza, mikrokryсталická celulóza, étery celulózy, estery celulózy, hemicelulóza v podobě otrub pšeničných, rýžových, ovesných, sójových, kukuřičných, polymer lignin, jitrocelový hydrokoloid, guarový polymer, arabskou gumu, agar, tragant, carrageen, kyselinu alginovou, její soli a estery, xantánový polysacharid, anebo jejich směs v množství 5 % až 94,8 % hmot. a pomocné látky v množství 5 % až 70 % hmot., především látky zabezpečující mikrobiální nezávadnost, chuť korigující látky, aromatické chuťové látky a látky zvyšující stabilitu přípravku.

2. Přípravek podle bodu 1, vyznačující se tím, že obsahuje látky zabezpečující mikrobiální nezávadnost přípravku v množství 0,05 % až 1 % hmot., především kyselinu sorbovou a její soli, kyselinu benzoovou a její soli, metyl a propyl estery kyseliny p-hydroxybenzoové, kyselinu propionovou a její soli.

3. Přípravek podle bodu 1, vyznačující se tím, že obsahuje chuť korigující látky v množství 0,1 % až 69 % hmot., především sacharózu, glukózu, fruktózu, sorbitol, manitol, sacharin a cyklamát sodný.

4. Přípravek podle bodu 1, vyznačující se tím, že obsahuje aromatické, chuť upravující látky v množství 0,01 % až 5 % hmot., především ovocná aróma citrusových plodů, jablek a aróma mango.

5. Přípravek podle bodu 1, vyznačující se tím, že obsahuje látky zvyšující stabilitu v množství 0,001 % až 2 % hmot., především soli kyseliny siřičité, cystein, butylhydroxytoluen, butylhydroxyanisol, kyselinu guajaretovou, alfa-tokoferol nebo jeho octan, polydimetylsiloxan, šelak, acetylované monoglyceridy, kopolymerisáty kyseliny metakrylové a esterů kyseliny metakrylové o střední molekulové hmotnosti 135 000 až 250 000, kyselinu citrónovou a chelátotvorné látky, jako je sodná sůl kyseliny etyléndiamintetraoctové a deriváty celulózy rozpustné v organických rozpouštědlech.