



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

207459
(11) (B2)

[22] Přihlášeno 01 06 77
[21] (PV 3312-77)

[32] [31] [33] Právo přednosti od 03 06 76
(7603256-1) Švédsko

[40] Zveřejněno 15 09 80

[45] Vydáno 15 02 84

(51) Int. Cl.³
A 61 K 31/13
A 61 K 9/08

[72] Autor vynálezu BOGENTOFT CONNY BÖRJE, MÖLNDAL (Švédsko)

[73] Majitel patentu AB HÄSSLE, MÖLNDAL (Švédsko)

(54) Způsob výroby neutralizačního antiacidního prostředku

1

Vynález se týká způsobu výroby neutralizačního antiacidního prostředku pro neutralizaci žaludeční kyseliny, který má formu roztoku.

Cílem vynálezu je vytvoření způsobu výroby neutralizačního roztoku pro neutralizaci žaludeční kyseliny, který rychle reaguje s kyselinou, má vysokou neutralizační kapacitu, není absorbován a nevyvolává farmakologicky systemické účinky, je dobře snášen a má dobrou chuť a dobrou konzistenci.

Antiacida by měla mít mimo jiné vysokou reakční rychlost se zředěnou kyselinou a velkou kapacitu pro vázání kyseliny. Dosud známé antiacidní přípravky, které splňují velmi dobře tento požadavek, obsahují hydroxid hlinitý nebo příbuzné sloučeniny, samotné nebo v kombinaci se solemi hořčiku. Hydroxid hlinitý a příbuzné sloučeniny mají výhodu relativně rychlé reakce s kyselinami při nižším pH. Reakce se však zastaví, když pH vzroste asi na 4.

Jiné sloučeniny, které se používají v relativně velké míře jako antiacida, jsou křemičitan hořečnatý a uhličitán vápenatý. Tyto dvě sloučeniny tlumí při poněkud vyšší hodnotě pH než sloučeniny hliníku a částečně se resorbují. Jiné sloučeniny hořčiku, jako je hydroxid a uhličitán se používají jen v

2

omezené míře. Často se však kombinují s hydroxidem hlinitým, protože tyto sloučeniny samy o sobě mají silný laxativní účinek, který je neutralizován kombinací s hydroxidem hlinitým. Hydrouhlíčitan sodný, který je zcela rozpustný ve vodě, se také v určité míře používá jako antiacidum. Tato sloučenina však zvyšuje hodnotu pH nad neutrální bod, což může stimulovat zvýšenou sekreci žaludeční kyseliny. Dále je zcela resorbován a může vyvolávat alkalózu.

Většina z antiacidně aktivních sloučenin dosud používaných jsou ty sloučeniny, které se obtížně rozpouštějí ve vodě, ale které se rozpouštějí v žaludeční šťávě, přičemž reagují s kyselinou chlorovodíkovou. Reakce není okamžitá jako je reakce mezi kyselinou a zásadou v roztoku. Při reakci mezi pevnou a kapalnou fází, což je zde popisovaný případ, závisí reakční rychlost mimo jiné na velikosti částic (nebo přesněji na stykovém povrchu mezi fázemi), rozpustnosti pevné fáze, krystalické struktury, možné hydrataci atd.

Je dobře známým klinickým zjištěním, že kapalný přípravek, například hydroxidu hlinitého, má lepší účinek než tabletky (například Krantz a Carr, Pharmacol. Principles Med. Practic. Williams and Wilkins, Baltimore 1961, str. 391). Jedním z nejdůležitěj-

ších důvodů je ten, že kapalně připravky reagují rychleji s kyselinou než tabletky (Sjögren, Farm. Revy. 62, 735, 1963).

Tato dosud známá a používaná antacida obsahují kombinaci Al a Mg solí, mají však přece určité nevýhody jako je špatná chuť a křídovitá konzistence a relativně nízká reaktivita s kyselinou. Další nevýhodou při použití tohoto typu antacid je to, že se může vyskytnout vzrůst pH moči, což vede k rychlejšímu vylučování kyselých léčebných prostředků, které mohou být současně podávány. Reakce s jinými drogami jako jsou anticholinergické prostředky a tetra-cykliny v gastrointestinálním traktu se může vyskytovat stejně dobře jako to, že tetra-cykliny se mohou resorbovat v menší míře než je požadováno.

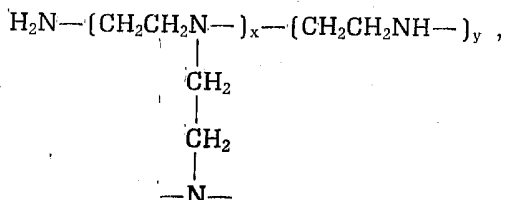
Nyní bylo překvapivě zjištěno, že je možné překonat výše uvedené nevýhody pomocí tohoto vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že čirý vodný roztok prostředku se připraví přidáním vodného roztoku polyethyleniminu o molekulové hmotnosti 500 až 5000 v množství 10 hmotnostních až 60 % hmotnostních, alespoň jedné chuti zlepšující kyseliny přítomné v množství 1 až 10 % hmotnostních, vybrané ze skupiny zahrnující kyselinu alginovou, kyselinu polygalakturonovou, kyselinu galakturonovou, pektin, tanin, kyselinu arabinovou, kyselinu galaktarovou a kyselinu glutarovou, načež se přidá alespoň jedna kyselina vybraná ze skupiny zahrnující kyselinu vinnou, kyselinu fumarovou, kyselinu fosforečnou, kyselinu octovou, kyselinu citrónovou, kyselinu jantarovou a kyselinu jablečnou v takovém množství, že pH výsledného vodného roztoku je 4 až 11.

Výhodně se použije polyethylenimin, který vytváří viskozitu 20 Pa.s ve formě 50% vodného roztoku.

Chuť upravující kyselina se přidává výhodně v množství 1 až 5 % hmotnostních.

Připravený prostředek má schopnost neutralizovat kyselinu žaludeční šťávy v žaludku na požadované pH bez jakýchkoliv vedlejších účinků.

Polyethyleniminy podle předloženého vynálezu jsou ve vodě rozpustné polyethyleniminy vzorce



kde index x má například hodnotu v rozmezí 0 až 5 a index y hodnotu v rozmezí 2 až 25.

Výhodně rozpustné polyethyleniminy mají molekulovou hmotnost v rozmezí 800 až 1000.

Aby se získal neutralizační prostředek žaludeční kyseliny, musí se však tyto polyethyleniminy opatřit alespoň jednou organickou kyselinou pro snížení pH, přičemž tato kyselina je vybrána ze skupiny zahrnující kyselinu vinnou, kyselinu fumarovou, kyselinu fosforečnou, kyselinu citrónovou, kyselinu octovou, kyselinu jantarovou a kyselinu jablečnou, přičemž je tato kyselina výhodně vybrána ze skupiny zahrnující kyselinu citrónovou, kyselinu octovou, kyselinu jantarovou a kyselinu jablečnou.

Aby se zvýšila stravitelnost, kyselinopolyethyleniminový roztok má být opatřen alespoň jednou kyselinou zlepšující chuť, vybranou ze skupiny zahrnující kyselinu alginovou, kyselinu polygalakturonovou, kyselinu galakturonovou, pektin, tanin, kyselinu arabinovou, kyselinu galaktarovou a glutarovou kyselinu, přičemž se výhodně používá kyselina alginová, kyselina polygalakturonová, kyselina galakturonová a pektin. Množství kyselin upravujících chuť je 1 až 10 % hmotnostních, výhodně 1 až 5 % hmotnostních neutralizačního prostředku.

Aby se dosáhlo nejlepší stravitelnosti, výhodné provedení vynálezu zahrnuje přidávek polyethyleniminu ve formě vodného roztoku k roztoku chuti upravující kyseliny, načež se přidá kyselina regulující pH, až do dosažení požadovaného pH.

Vynález je dále popsán podrobněji uvedenými příklady, které ho však neomezuji.

Příklad 1

Polyethylenimin 100 %	
(mol. hmot. 800 až 1000)	250 g
Alginová kyselina	20 g
Citrónová kyselina	100 g
Voda do	1000 g

Kyselina alginová byla rozpuštěna ve 380 ml vody. Pak byl přidán polyethylenimin, jako 50% vodný roztok. Po pečlivém rozmíchání byla upravena hodnota pH na 7,3 přidávkou kyseliny citrónové. Výsledný roztok byl čirý, světle žlutý.

Příklad 2

Polyethylenimin 100 %	
(mol. hmot. 800 až 1000)	250 g
Galakturonová kyselina	20 g
Octová kyselina	160 g
Voda do	1000 g

Galakturonová kyselina byla rozpuštěna ve 320 ml vody, načež byl přidán polyethylenimin jako 50% roztok. Po pečlivém smíchání byla přidána kyselina octová, čímž byl získán čirý, slabě oranžový roztok o pH 7,5.

Příklad 3

Polyethylenimin mol. hmot. 800 až 1000, 100 %	240 g
Polygalakturonová kyselina	16 g
Fosforečná kyselina	200 g
Voda do	1000 g

Přípravek se připraví způsobem popsaným v příkladu 1, přičemž se získá konečná hodnota pH 6,0.

Příklad 4

Polyethylenimin mol. hmot. 800 až 1000	210 g
Polygalakturonová kyselina	14 g
Fosforečná kyselina	205 g
Octová kyselina	90 g
Voda do	1000 g

Přípravek byl připraven jako v příkladu 1, přičemž konečné pH bylo 5,0.

Příklad 5

Polyethylenimin (100 %)	250 g
Pektin	20 g
Octová kyselina	150 g
Voda do	1000 g

Přípravek byl získán jako v příkladu 1, pH bylo asi 7.

Příklad 6

Polyethylenimin (100 %)	230 g
Kyselina arabinová	13 g
Fosforečná kyselina	230 g
Voda do	1000 g

Přípravek byl získán jako v příkladu 1. Konečné pH bylo 6,4.

Příklad 7

Polyethylenimin (100 %)	260 g
Tanin	17 g
Kyselina octová	130 g
Voda do	1000 g

Přípravek byl získán jako v příkladu 1. Konečné pH bylo 7,6.

Příklad 8

Polyethylenimin	2250 g
Kyselina alginová	17 g
Kyselina jantarová	170 g
Voda do	1000 g

Přípravek byl získán jako v příkladu 1. Konečné pH 7,1.

Příklad 9

Polyethylenimin (100 %)	250 g
Kyselina galaktarová	17 g
Kyselina octová	130 g
Voda do	1000 g

Přípravek se připraví jako v příkladu 1. Konečné pH je asi 7,5.

Příklad 10

Polyethylenimin (100 %)	250 g
Kyselina glutarová	17 g
Kyselina octová	130 g
Voda do	1000 g

Přípravek se připraví jako v příkladu 1. Konečné pH je asi 7,5.

Příklad 11

Polyethylenimin (100 %)	250 g
Kyselina alginová	20 g
Kyselina jablečná	170 g
Voda do	1000 g

Přípravek se vyrobí jako v příkladu 1. Konečné pH je asi 7,3. Kyselina fumarová a kyselina vinná se může také použít.

Příklad 12

Polyethylenimin (100 %)	250 g
Polygalakturonová kyselina	50 g
Kyselina alginová	25 g
Kyselina fosforečná	100 g
Voda do	1000 g

Přípravek byl připraven rozpuštěním polygalakturonové kyseliny a kyseliny alginové ve 325 ml vody. Polyethylenimin byl pak přidán jako 50% vodný roztok. Po důkladném rozmíchání byla přidána kyselina fosforečná. Konečné pH 7,5.

Příklad 13

Polyethylenimin (100 %)	250 g
Kyselina alginová	50 g
Kyselina arabinová	25 g
Kyselina jantarová	80 g
Voda do	1000 g

Kyselina alginová s kyselinou arabinovou byly rozpuštěny ve 345 ml vody. Pak byl přidán polyethylenimin jako 50% vodný roztok. Po důkladném promíchání byla přidána kyselina jantarová, konečné pH 7,6.

Neutralizační kapacity výše uvedených přípravků pro kyseliny jsou 40 až 50 ml 0,1 N HCl/g 25% vodného roztoku polyethyleniminu. Reakce je skončena po 1 až 2 minutách.

Denní dávka přípravku podle vynálezu závisí velmi na stupni hyperacidity, kterou pacient trpí. V normálních případech se vyžaduje množství 8 až 40 g/24 hodin přípravku, když přípravek obsahuje 25 % polyethyleniminu. Jednotlivé dávky jsou 2 až 4 g, které se podávají 4- až 10krát za 24 hodin. Měrná hmotnost přípravků je asi 1,25 g/ml.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby neutralizačního antiacidního prostředku pro žaludeční kyselinu v kapalně formě, obsahujícího polyethylenimin, vyznačený tím, že čirý vodný roztok prostředku se připraví přidáním vodného roztoku polyethyleniminu o molekulové hmotnosti 500 až 5000, v množství 10 až 60 procent hmotnostních, alespoň jedné chuť zlepšující kyseliny přítomné v množství 1 až 10 % hmotnostních, vybrané ze skupiny zahrnující kyselinu alginovou, kyselinu polygalakturonovou, kyselinu galakturonovou, pektin, tanin, kyselinu arabinovou, kyselinu galaktarovou a kyselinu glutarovou, načež

se přidá alespoň jedna kyselina vybraná ze skupiny zahrnující kyselinu vinnou, kyselinu fumarovou, kyselinu fosforečnou, kyselinu octovou, kyselinu citrónovou, kyselinu jantarovou a kyselinu jablečnou v takovém množství, že pH výsledného vodného roztoku je 4 až 11.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se použije polyethylenimin, který vytváří viskozitu 20 Pa.s ve formě 50% vodného roztoku.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že chuť upravující kyselina se přidává v množství 1 až 5 % hmotnostních.