



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

204670

(11)

(B₁)

(22) Prihlásené 17 05 79

(21) (PV 3395-79)

(40) Zverejnené 31 07 80

(45) Vydané

(51) Int. Cl.³

A 61 K 31/715

(75)

Autor vynálezu

KUBEC FRANTIŠEK RNDr.,
RÁZUS LUBOSLAV PhMr., HLOHOVEC a
FRIMM RICHARD doc. ing. CSc., BRATISLAVA

(54) **Prípravok na zníženie acidity žalúdočného obsahu a spôsob jeho prípravy**

Vynález sa týka zloženia a postupu prípravy nového liečivého prípravku na zníženie acidity žalúdočného obsahu. Prípravok je gelového charakteru a obsahuje fosforečnan hlinitý s koloidným gelom prírodného alebo syntetického pôvodu. Môže byť bez nebezpečia požitý človekom a je dobrej chuti.

Napríklad v patentovom spise NSR 2 201 752 (stabilný gel na základe fosforečnanu hlinitého a postup jeho prípravy) sa uvádza (str. 4), že na prípravu 2,25 tony gelu z Agar-agaru je treba 750 l vody zohriať na 100 °C, pridať Agar-agar a po 30 minút nechať variť za miešania. Ďalšie množstvo vody (700 l) je potrebné zohriať na 65 °C, pridať pektín a 15 minút miešať. Potom sa zariadenie vypláchne 50 litrami horúcej vody, ktorá sa pridá k obidvom predošlým množstvám vody s Agar-agarom a pektínom do jednej nádoby. Pridá sa síran vápenatý a ešte sa 15 minút mieša. Potom sa celé množstvo ochladí na teplotu okolia pomocou chladiaceho zariadenia. Celá príprava gelu Agar-agarového prebieha v dvoch zariadeniach. Na prípravu konečného gelu vzniknutého zmiešaním gelu Agar-agaru a fosforečnanu hlinitého sa používa tretie zariadenie.

Všetkých ďalších šiest príkladov uvedených v patentovom spise sa odvoláva na popísanu prípravu uvedenú v príklade č. 1.

Celý postup prípravy je technologicky a energeticky náročný. Je treba zohrievať relatívne veľké množstvá vody až na 100 °C a potom ich chladiť. Taktiež väčší počet zariadení (tri) zvyšuje nebezpečie mikrobiálnej kontaminácie prípravku. Pri príprave Agar-agarového gelu je potrebné (podľa popisu) miešať roztok pomocou turbíny. I vlastný výber Agar nie je uspokojivý, pretože látka je značne chulostivá voči baktériám a plesniam. Ďalšou nevýhodou je značná rozdielnosť jednotlivých šarží, čo do farby, viskozity a gelotvorných vlastností (Idson, B., Bechynsky, M. O.: Naturel raw materials in semi-solid dosage forms. Drug Cosmet. Ind., 122, 38-46, 153-155 (1978). Agar je značne citlivý voči elektrolytom a organickým rozpušťadlám s vodou sa miešajúcich. Maximálne bobtná pri pH 8-9, ktoré hodnoty nie sú u antacidných preparátov tohto typu dosahované (Bulletin G-10 „Agar“ Fy. Meer Corporation, USA).

Vyššie uvedené nedostatky sú odstránené tým, že sa koloidne ochranný účinok dosahuje kombináciou prírodnej látky pektínu a látky získanej priemyselnou mikrobiálnou fermentáciou glukózy — xantánového polyméru v množstve 0,05 až 1 hmot. %. Zníženie acidity žalúdočného obsahu sa dosahuje fosforečnanom hlinitým, ktorý reaguje so žalúdočnou kyselinou za čiastočného rozpúšťania sa a pri dosiahnutí hodnoty pH 3

v žalúdku sa jeho pôsobenie zastavuje. Nevyvoláva teda alkalitu žalúdočnej šťavy.

Mikrobiálnu nezávadnosť prípravku zabezpečujú látky ako sú, metylester kyseliny p-hydroxybenzoovej, propylester kyseliny p-hydroxybenzoovej, kyselina benzoová a jej soli a kyselina sorbová a jej soli. Chuť je korigovaná sladidlami ako je sorbitol, sacharín, sacharóza a aromatickými látkami ako esencia vanilková, pomarančová a mäty piepornej. Vzhľad je upravený aj farebne, napríklad žltým farbivom. Látky upravujúce konzistenciu sú metylcelulóza, karboxymetylcelulóza, arabská guma a karboxyvinylpolymér.

Spôsob prípravy prípravku je nasledovný: Vo vhodnom homogenizačnom zariadení opatrenom planétovým miešadlom a koloidným mlynom sa zhomogenizuje fosforečnan hlinitý s pomocnými látkami zabezpečujúcimi mikrobiálnu nezávadnosť a s vodou. Vo zvlášťnej nádobe sa pripraví disperzia alebo gel z pektínu, xantánu, látok upravujúcich konzistenciu a ostatných pomocných látok. Vzniknutá disperzia alebo gel sa pomaly vlieva do homogenizačného zariadenia za pomalého chodu stroja, alebo v klude stroja, ale po čiastkách. Celý obsah sa dokonale zhomogenizuje, pridajú sa ostatné pomocné látky a znova sa zhomogenizuje. Všetky operácie prebiehajú za izbovej teploty.

Z hľadiska technologického spracovania je významný ten fakt, že xantánový polymér je možné spracovávať v celom rozsahu teplôt od 0 °C do 100 °C. Pretože ide o antacidny prípravok i fakt, že roztok xantánového polyméru je stabilný voči vplyvom pH v rozsahu hodnôt 0,5 pH až 12,5 pH a to ako po stránke chemickej, tak aj po stránke fyzikálno-chemickej. Rheologické vlastnosti roztoku xantánového polyméru ho dovoľujú aj pri vysokej viskozite prečerpávať — ide o pseudoplasticitu.

V ďalšom je predmet vynálezu objasnený na štyroch príkladoch, bez toho, že by sa na tieto výlučne obmedzoval.

Príklad č. 1

Fosforečnan hlinitý	7 až 8 %	hmotnostných
Pektín	2 %	hmotnostných
Xantánový polymér	max. 1 %	hmotnostných
Metylcelulóza	2 %	hmotnostných
Propylénglykol	5 %	hmotnostných
Sacharóza	27 %	hmotnostných
Kyselina benzoová	0,2 %	hmotnostných
Pomarančová esencia	0,2 %	hmotnostných
Voda	do 100 %	hmotnostných

Príklad č. 1 — Spôsob prípravy

Do homogenizačného zariadenia opatreného planétovým miešadlom a koloidným mlynom sa našaržuje fosforečnan hlinitý,

sacharóza a voda. Obsah sa dobre zhomogenizuje za použitia koloidného mlyna. V zvlášťnej nádobe sa v propylénglykole rozpustí kyselina benzoová a v tomto roztoku sa disperguje pektín, metylcelulóza a xantánový polymér. Vzniknutá disperzia sa pomaly vlieva do homogenizačného zariadenia a to buď za pomalého chodu stroja, alebo v klude, ale po čiastkách. Potom sa celý obsah dokonale zhomogenizuje cez koloidný mlyn, pridá sa pomarančová esencia a znova sa homogenizuje. Všetky operácie prebiehajú za izbovej teploty.

Príklad č. 2

Fosforečnan hlinitý	7 až 8 %	hmotnostných
Pektín	2 %	"
Xantánový polymér	max. 1 %	"
Karboxyvinylpolymér	0,15 %	"
Benzoan sodný	0,04 %	"
Sacharín	0,04 %	"
Sacharóza	12 %	"
Glycerin	4 %	"
Esencia mäty piepornej	0,2 %	"
Voda	do 100 %	"

Príklad č. 2 — Spôsob prípravy

Do homogenizačného zariadenia opatreného planétovým miešadlom a koloidným mlynom sa našaržuje fosforečnan hlinitý, benzoan sodný, sacharín, sacharóza a voda. Obsah sa dobre zhomogenizuje za použitia koloidného mlyna. V zvlášťnej nádobe sa v glyceríne pripraví disperzia z pektínu, karboxyvinylpolyméru a xantánu. Vzniknutá disperzia sa pomaly vlieva do homogenizačného zariadenia a to buď za pomalého chodu stroja, alebo v klude ale po čiastkách. Potom sa celý obsah dokonale zhomogenizuje cez koloidný mlyn, pridá sa esencia mäty piepornej a znova sa homogenizuje. Všetky operácie prebiehajú za izbovej teploty.

Príklad č. 3

Fosforečnan hlinitý	7 až 8 %	hmotnostných
Pektín	2 %	"
Xantánový polymér	max. 1 %	"
Arabská guma	6 %	"
Sacharóza	27 %	"
Sorban draselný	0,2 %	"
Žlté farbivo	0,1 %	"
Mandarínková esencia	0,2 %	"
Voda	do 100 %	"

Príklad č. 3 — Spôsob prípravy

Do homogenizačného zariadenia opatreného planétovým miešadlom a koloidným mlynom sa našaržuje fosforečnan hlinitý,

sacharóza, farbivo a polovina celkového množstva vody. Obsah sa dobre zhomogenizuje za použitia koloidného mlyna. V zvlášťnej nádobe necháme nabobtnať v druhej polovine vody pektín, arabskú gumu a xantánový polymér. Po nabobtnaní pridáme obsah nádoby do homogenizačného zariadenia v klude stroja, ale po čiastkách. Celý obsah dokonale zhomogenizujeme cez koloidný mlyn. Na záver pridáme mandarínkovú esenciu a sorban draselný. Znova zhomogenizujeme. Všetky operácie prebiehajú za izbovej teploty.

Príklad č. 4

Fosforečnan			
hlinitý	7 až 8 %	hmotnostných	
Pektín	2 %		"
Xantánový			
polymér	max. 1 %		"
Metylester kyseliny			
p-hydroxybenzoovej	0,08 %		"
Propylester kyseliny			
p-hydroxybenzoovej	0,02 %		"
Sorban draselný	0,2 %		"
Sorbitol	36 %		"
Etylalkohol	3 %		"
Vanilková aróma	0,1 %		"
Žlté farbivo	0,1 %		"
Voda	do 100 %		"

Príklad č. 4 — Spôsob prípravy

Do homogenizačného zariadenia opatreného planétovým miešadlom a koloidným mlynom sa našaržuje fosforečnan hlinitý, sorbitol a 2/3 z celkového množstva vody. Obsah sa dobre zhomogenizuje za použitia koloidného mlyna. V zvlášťnej nádobe rozpustíme v etylalkohole metylester a propylester kyseliny p-hydroxybenzoovej a potom v tomto roztoku dispergujeme pektín, xantánový polymér a farbivo. K disperzii pridáme toľko vody, až čo sa vytvorí gel. Vzniknutý gel pridáme do homogenizačného zariadenia a celý obsah dokonale zhomogenizujeme. Pridáme arómu a doplníme zbytok vody do celkového množstva 100 % hmotnostných. Takto získame suspenziu gelového charakteru o dobrej stabilite chemickej, fyzikálno-chemickej, mikrobiálnej a chuťovo príjemne korigovanej.

Xantánový polymér (Xanthan gum, Xanthan Gummi). Charakterizovaný je v „Food Chemicals Codex“, 2nd Ed. 1972, National Academy of Sciences, Washington, D. C. na str. 856. V podstate ide o prírodný polysacharid o vysokej molekulovej hmotnosti 2 000 000, ale taktiež 13 000 000 až 50 000 000 (Dintzis, F. F. Babcock, G. E., and Tobin R., 1970. Carbohydr. Res. 13:257-67).

Vyrába sa fermentáciou glukózy vo vhodnom médiu pomocou mikroorganizmu *Xanthomonas campestris* (Jeans, A. R., Pittsley, J. E., and Senti, F. R. 1961. J. Appl. Polymer. Sci. 5:519-526). Jeho molekula sa skladá z troch rozličných monosacharidov — ma-

nózy, glukózy a glukurónovej kyseliny (Slo-
neker, J. H., and Jeanes, A. R. 1962. Can. J. Chem. 40:2066-71).

Vyznačuje sa:

Výbornou chemickou stabilitou v roztokoch, výbornými rheologickými vlastnosťami — extrémnou pseudoplasticitou, tj., že pri malých otáčkach miešadla, poprípade za kľudu je viskozita roztoku vysoká a pri rýchlom miešaní je viskozita nízka (Rees, D. A. 1973. Biophysical Society Winter Meeting, London, England), (Rees, D. A. 1972. Biochem. J. 126:257-273), viskozita je nezávislá na teplote až do 100 °C a to aj za prítomnosti elektrolytov, viskozita je nezávislá na pH, je možné priamo rozpustiť xantánový polymér v 10%-nom roztoku kyseliny chlorovodíkovej a taktiež bez poškodenia odolá roztoku hydroxidu draselného až do koncentrácie 20 %, je rozpustný v horúcej aj v studenej vode, roztok je stabilný voči vplyvu mrazu, aj pri nízkych koncentráciách xantánového polyméru sa dosiahne vysokej viskozity roztoku.

Látka znižujúca aciditu v žaludku priamou reakciou s kyselinou chlorovodíkovou, prítomnou v žalúdočnej šťave — fosforečnan hlinitý, zodpovedá požiadavkám klade-ným článkom „Aluminium phosphate gel“, British Pharmacopoea 1973, London, Eng-land.

Pektín používaný v našom prípravku ako látka s ochrane koloidným účinkom na sten-y zažívacieho traktu a predovšetkým nor-malizujúca črevnú pasáž, zodpovedá špeci-fikáciám v „Food Chemicals Codex“, 2nd Ed. 1972, National Academy of Sciences, Washington, D. C., a v publikácii FAO/WHO: Specifications for the identity and purity of Food Additives-Part I. Thickening agent, Stabilizers., Rome 1973. Prípravok vyrábaný podľa vynálezu sa používa predovšetkým na zníženie acidity žalúdočného obsahu, ale používa sa tiež pri ďalších chorobách spo-jených so zvýšeným vylučovaním kyseliny chlorovodíkovej v žaludku ako je gastritída, duodentitída, žalúdočná dispepsia a žalú-dkový a dvanástorníkový vred. Taktiež sa môže používať pri ochoreniach pažeráka, (pri esofagitíde) pri peptickom vrede, pri pyróze. Používa sa pri črevných ochore-niach — postoperačný vred, enterokolitída, kolitída, iritabilný tračník, divertikulitída, sigmoiditída, proktitída. Pri poškodení me-dikamentózneho pôvodu (žalúdočná a črev-ná sliznica je poškodená antituberkulotiky, kortikosteroidmi, nesteroidnými antireuma-tikami, cytostatikami) sa rovnako uplatňuje antacidny a koloidne ochranný účinok tohto preparátu. Pri intoxikáciách ingesciou kaustických látok (silné kyseliny a luhy) sa rovnako môže preparát používať. Je za-ujímavé aj jeho pôsobenie na radioaktívny izotop kobaltu, ktorý je týmto prípravkom vylučovaný z organizmu.

PREDMET VYNÁLEZU

1. Prípravok na zníženie acidity žalúdočného obsahu s koloidne ochranným účinkom na sliznicu žalúdka, ktorý obsahuje kombináciu fosforečnanu hlinitého v množstve 7 až 8 hmotnostných %, pektínu v množstve 0,5 až 2 hmotnostných %, látok zabezpečujúcich mikrobiálnu nezávadnosť v množstve 0,02 až 0,2 hmotnostných %, najmä metylester kyseliny p-hydroxybenzoovej, propylester kyseliny p-hydroxybenzoovej, kyselinu benzoovú a jej soli, kyselinu sorbovú a jej soli, chuť korigujúcich látok v množstve 0,04 až 36 hmotnostných %, najmä sorbitol, sacharín, sacharózu, aromatické látky v množstve 0,1 až 0,2 hmotnostných %, najmä esenciu vanilkovú, pomarančovú, mäty piepornej, látky upravujúce vzhľad v množstve 0,01 až 1 hmotnostných %, najmä žlté farbivo, látky upravujúce konzistenciu v množstve 0,15 až 6 hmotnostných %, najmä metylcelulózu, karboxymetylcelulózu, arabskú gumu, karboxyvinylpolymér a vodu, vyznačujúci sa tým, že obsahuje xantánový polymér v množstve 0,05 až 1 hmotnostných %.
2. Spôsob prípravy prípravku podľa bodu 1, vyznačujúci sa tým, že sa zhomogenizuje fosforečnan hlinitý s látkami zabezpečujúcimi mikrobiálnu nezávadnosť a voda, potom sa zvlášť pripraví disperzia alebo gel obsahujúci pektín, xantánový polymér, látky upravujúce konzistenciu a ďalšie pomocné látky a vodu, vzniknutá disperzia alebo gel sa pridáva k vyššie uvedenej homogénnej zmesi a spolu sa homogenizujú až do vytvorenia gelu, ktorý sa po úprave chuti znova zhomogenizuje.