



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

195781

(11) (B1)

(22) Přihlášeno 14 08 78
(21) (PV 5301-78)

(40) Zveřejněno 31 05 79

(45) Vydáno 15 05 82

(51) Int. Cl.³
A 23 L 1/236

(75)

Autor vynálezu

SAJVERA JIŘÍ RNDr., LÍKAŘOVÁ EVA PhMr., KOLBAS KAREL ing.,
LUKÁČ JURAJ ing., ŠIMON JAN ing., CHROMÍK JINDŘICH ing.,
BLÁHA KAREL doc. dr. ing. CSc., HEROUT VLASTIMIL prof. dr. ing. CSc.,
JOŠT KAREL RNDr. DrSc., POSPÍŠEK JAN ing. CSc.,
ŠKODA JAN prof. ing. DrSc. a ŽERTOVÁ MIROSLAVA ing., PRAHA

(54) Sladící směs ve stabilizované pevné aplikační formě a způsob její výroby

1

Vynález se týká sladící směsi ve stabilizované pevné aplikační formě a způsobu její výroby.

Pevnou aplikační formou jsou například tablety a sladidlem je látka na bázi dipeptických derivátů, zejména hydrochlorid methylesteru aspartylfenylalaninu. Tato sloučenina a její blízké deriváty jsou známy.

Jednou z hlavních oblastí použití umělých sladidel uvedeného typu je běžné slazení nápojů, především kávy, čaje apod. K tomuto účelu je zapotřebí mít sladidlo k dispozici ve vhodné aplikační formě, kterou jsou především tablety, obsahující potřebné množství sladidla. Tablety s obsahem sladidel na bázi dipeptidů se dosud běžně nevyrábějí. Pokud bylo popsáno složení různých směsí k výrobě tablet s těmito sladidly, šlo zřejmě jen o ilustraci bez praktické použitelnosti. Při pečlivé reprodukci známých předpisů a exaktním sledování vyrobených tablet bylo zjištěno, že nejsou dostatečně stabilní, a že se poměrně rychle mění jejich fyzikální, chemické i organoleptické vlastnosti. Ani použití běžných granulačních a tabletovacích přísad nevedlo k cíli, tj. k získání tablet potřebných vlastností. Na tablety s obsahem sladidla jsou, kromě běžných požadavků, kladeny ještě některé požadavky specifické. Tablety musí být dostatečně pevné

2

a přitom se musí pokud možno velmi rychle nejen rozpadnout, ale i rozpustit, a to v teplé i studené vodě, bez vzniku pozorovatelného zákalu. Použité pomocné látky pocho-pitelně nesmí negativně ovlivnit chuťové vjemy. Tablety musí být dostatečně stabilní za normálních podmínek skladování alespoň po dobu 2 let. Znamená to, že se nesmí měnit jejich vzhled ani chemické složení a že po celou tuto dobu musí zůstat zachovány jejich fyzikálně mechanické vlastnosti, tj. dostatečná tvrdost, odolnost proti oděru, rozpadavost i rozpustnost. Dále je nezbytné, aby technologie výroby byla pokud možno jednoduchá a aby při výrobě bylo možno používat moderních rychloběžných tableto-vacích strojů.

Metodou termické analýzy byla prokázána inkompatibilita účinné látky téměř se všemi běžně i méně běžně používanými plnivy na bázi disacharidů (laktosa, sacharosa), monosacharidů (glukosa), polysacharidů (škroby) i cukerných alkoholů (sorbitol, manitol). Tyto poznatky byly ověřeny i stabilitními pokusy.

Byla proto obrácena pozornost na látky anorganické a bylo zjištěno, že vhodným plnidlem může být chlorid sodný, který v použitém množství nejen, že nezkrasluje chuť umělého sladidla, ale naopak působí

ještě synergisticky a sladivost asi o 20 % zvyšuje, jak bylo potvrzeno organoleptickým testem. Ekvivalent sladivosti 1 kostky cukru, který byl původně stanoven na 25 mg, bylo možno v kombinaci s chloridem sodným snížit na 20 mg hydrochloridu methylesteru aspartylfenylalaninu.

Dalším problémem bylo nalezení vhodného pojiva pro výrobu granulátu. Ukázalo se, že ačkoliv chlorid sodný je možno díky jeho krystalografické struktuře tabletovat poměrně snadno bez granulace, je hydrochlorid methylesteru aspartylfenylalaninu špatně lisovatelný a bude nutno jej granulovat. Běžná pojiva, jako želatina, a škrobový maz, se opět neosvědčila, opět byla prokázána inkompatibilita. Z hlediska stability nebylo vhodné ani zpracování za vlhka. Jako nejvhodnější pojivo se nakonec ukázala hydroxypropylmethylcelulosa, aplikovaná ve formě roztoku v organických rozpouštědlech. Použití tohoto pojiva umožnilo také využít vysokovýkonného zařízení pro práci ve vzhledu. Hydrochlorid methylesteru aspartylfenylalaninu se tedy výhodně granuluje ve vzhledu roztokem hydroxypropylmethylcelulosity ve směsi ethanolu a dichlormethanu. Přitom dojde nejen k vytvoření pravidelných granulí vhodných vlastností, ale i k jejich obdukcí filmem hydroxypropylmethylcelulosity, což výrazně zvyšuje stabilitu.

Jako rozvolňovadlo byl po řadě pokusů vybrán ultraamylepektin. Tato látka jako derivát škrobu je sice s hydrochloridem methylesteru aspartylfenylalaninu rovněž inkompatibilní, protože však methylester je obdukován hydroxypropylmethylcelulosou a protože se ultraamylepektinu používá v malém množství a za sucha, nemůže se inkompatibilita projevit.

Jako kluzné látky se používá talku, a to v tak malém množství, že po rozpadu v kapalině nevznikne pozorovatelný zákal.

Předmětem vynálezu je tedy sladící směs ve stabilizované pevné aplikační formě, jako jsou tablety, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje umělé sladidlo na bázi dipeptidických derivátů, zejména hydrochlorid methylesteru aspartylfenylalaninu, a chlorid sodný, jako synergistu sladivosti a stabilizátor, ve hmotnostním poměru 1:1 až 1:2, s výhodou 1,0:1,5, spolu s netoxickými tabletovacími přísadami.

Předmětem vynálezu je dále způsob výroby sladící směsi ve stabilizované pevné aplikační formě, jako jsou tablety, výše uvedeného složení; podstata tohoto způsobu spočívá v tom, že se nejprve na částicích umělého sladidla vytváří ochranná vrstva etheru celulosy, s výhodou hydroxypropylmethylcelulosity, za současné granulace, získaný granulát se homogenizuje s chloridem sodným jako synergistou sladivosti a stabilizátorem, s velikostí částic nejvýše 250 μm , ve hmotnostním poměru 1:1 až 1:2, s výhodou 1,0:1,5, za přísady ultraamylepektinu jako rozvolňovadla v množství 2 až 4 %

hmot., s výhodou 3 % hmot. a talku jako kluzné látky v množství 2 až 4 % hmot., s výhodou 3 % hmot., načež se homogenizát zpracuje na výlisky, zejména tablety.

Účelně se ochranná vrstva etheru celulosy na částicích umělého sladidla za současné granulace vytváří ve vzhledu, s použitím 2- až 3% roztoku etheru celulosy v bezvodém organickém rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel, například ve směsi ethanolu s methylenchloridem, v objemovém poměru 2:3 až 3:2, s výhodou 1:1.

V konečném stupni technologického zpracování se sled uvedených opatření uzavírá zpracováním tabletoviny na tablety na rotačním tabletovacím lisu. Tento způsob výroby je dostatečně produktivní a umožňuje výrobu na moderních vysokovýkonných strojích.

Vyrobené tablety mají výborné fyzikálně mechanické vlastnosti a jejich stabilita byla ověřena normovaným stabilitním testem.

Podrobnosti způsobu výroby podle vynálezu jsou uvedeny v následujících příkladech provedení, které tento způsob pouze ilustrují, ale nijak neomezuji.

Příklady provedení

Příklad 1

Příprava granulátu ve vzhledu na fluidním zařízení

100 kg hydrochloridu methylesteru L-aspartyl-L-fenylalaninu se vloží do pracovní nádoby fluidního zařízení a granuluje roztokem 2,5 kg hydroxypropylmethylcelulosity ve směsi 50 litrů ethanolu a 50 litrů methylenchloridu. Suchý granulát se proseje tak, aby neobsahoval částice větší než 300 μm . K takto upravenému granulátu se přidá 132,5 kg mikronizovaného chloridu sodného, sušeného 3 hodiny při 80 °C s velikostí částic nejvýše 100 μm , 7,5 kg mastku a 7,5 kg amylopektinu. Z takto připravené tabletoviny se lisují čokovité tablety o průměru 5 mm a hmotnosti 50 mg, obsahující 20 mg sladidla.

Příklad 2

Příprava granulátu hnětením

100 kg hydrochloridu methylesteru L-aspartyl-L-fenylalaninu se umístí do pracovního prostoru hnětačného zařízení a provlhlý roztokem 1 kg hydroxypropylmethylcelulosity ve směsi 10 litrů ethanolu a 20 litrů methylenchloridu. Směs se hněte 2 až 4 minuty. Vlhký granulát se suší ve vzhledu nebo v sušárně. Suchý granulát se proseje tak, aby neobsahoval částice větší než 300 μm . K takto upravenému granulátu se přidá 134 kg chloridu sodného, sušeného 3 hodiny při 80 °C, s velikostí částic nejvýše 100 μm . Dále se do směsi přidá 7,5 kg mastku a 7,5 kg

amylopektinu. Z takto připravené tabletoviny se lisují čochkovité tablety o průměru 5 mm a hmotnosti 50 mg, s obsahem 20 ml sladidla.

Příklad 3

Příprava dvou granulátů hnětením

100 kg hydrochloridu methylesteru L-aspartyl-L-fenylalaninu se v hnětacím zařízení provlhlí roztokem 1 kg hydroxymethylpropylcelulosity ve směsi 20 litrů ethanolu a 20 litrů methylenchloridu a hněte 2 až 4 minuty. Vlhký granulát se suší ve vzhosu nebo v sušárně. Suchý granulát se proseje

tak, aby neobsahoval částice větší než 300 μm . 134 kg chloridu sodného, rozemletého na částice menší než 50 μm , se provlhlí pojivem, které tvoří roztok 1,3 kg hydroxypropylmethylesteru, 30 litrů ethanolu a 30 litrů methylenchloridu. Směs se hněte 2 až 4 minuty. Vlhký granulát se fluidně vysuší. Suchý granulát se proseje tak, aby neobsahoval částice větší než 300 μm . Oba prosáté granuláty se smíchají a ke směsi se přidá 7,5 kg mastku a 7,5 kg amylopektinu. Z takto připravené tabletoviny se lisují čochkovité tablety o průměru 5 mm a hmotnosti 50 mg, s obsahem 20 mg sladidla.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Sladící směs ve stabilizované pevné aplikační formě, jako jsou tablety, vyznačující se tím, že obsahuje umělé sladidlo na bázi dipeptidických derivátů, zejména hydrochlorid methylesteru aspartylfenylalaninu, a chlorid sodný jako synergistu sladivosti a stabilizátorem, ve hmotnostním poměru 1:1 až 1:2, s výhodou 1,0:1,5, spolu s netoxickými tabletovacími přísadami.

2. Způsob výroby sladící směsi ve stabilizované pevné aplikační formě, jako jsou tablety, podle bodu 1, vyznačující se tím, že se nejprve na částicích umělého sladidla vytváří ochranná vrstva etheru celulosy, s výhodou hydroxypropylcelulosity, za současné granulace, získaný granulát se homogenizuje s chloridem sodným jako synergistou

sladivosti a stabilizátorem, s velikostí částic nejvýše 250 μm , ve hmotnostním poměru 1:1 až 1:2, s výhodou 1,0:1,5, za přísady množství 2 až 4 % hmot., s výhodou 3 % hmot. a talku jako kluzné látky v množství 2 až 4 % hmot., s výhodou 3 % hmot., načež se homogenizát zpracuje na výlisky, zejména tablety.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se ochranná vrstva etheru celulosy na částicích umělého sladidla za současné granulace vytváří ve vzhosu, s použitím 2- až 3% roztoku etheru celulosy v bezvodém organickém rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel, například ve směsi ethanolu s methylenchloridem, v objemovém poměru 2:3 až 3:2, s výhodou 1:1.

O P R A V A

popisu vynálezu k autorskému osvědčení č. 195 781
/51/ Int. Cl.³ – A 23 L 1/236

V popisu vynálezu k autorskému osvědčení č. 195 781 je chybné jméno třetího autora:

Místo: „KOLBAS KAREL ing.,”

Správně má být: „KOBLAS KAREL ing.,”

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY