



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

228528
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
A 61 K 31/015

- (22) Přihlášeno 18 12 81
(21) (FV 9510-81)
- (32) (31) (33) Právo přednosti od 19 12 80
(P 30 48 000.3)
Německá spolková republika
- (40) Zveřejněno 15 09 83
- (45) Vydáno 15 08 86

- (72)
Autor vynálezu HOPPE PETER PAUL dr., WACHENHEIM, SCHNEIDER JOACHIM U. dr.,
WEISENHEIM, SCHULZ BERNHARD dr., SCHWETZINGEN,
TIEFENBACHER HUBERT dr., LEINFELDEN-ECHTERDINGEN (NSR)
- (73)
Majitel patentu BASF AKTIENGESELLSCHAFT, LUDWIGSHAFEN (NSR)

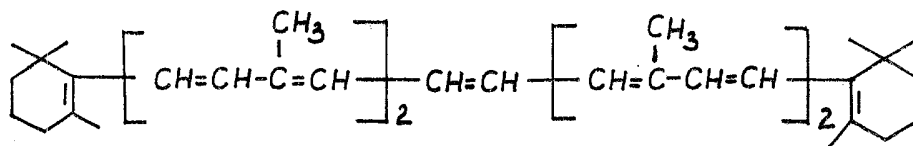
(54) Způsob výroby stálých vodných injekčních roztoků s obsahem β -karotenu

1

Předložený vynález se týká způsobu výroby stálých vodných injekčních roztoků (solubilizátů) s obsahem β -karotenu.

2

β -karoten má následující chemický vzorec:



Nedostatek β -karotenu u hovězího dobytka způsobuje podle výzkumů Lotthammera [srov. Dtsch. Tierärztl. Wschr. č. 82 (1975), str. 444 až 49; č. 83 (1976), str. 353 až 58; č. 84 (1977), str. 220 až 226 a str. 307 až 310; č. 85 (1978) str. 7 až 12] narušený průběh říje se špatnou plodností. Symptomy tohoto nedostatku je nižší obsah β -karotenu v krvi. Dosud se nedostatek β -karotenu léčil krmením jednotkovými krmivými bohatými na karoten, jako zelenou moučkou z vojtěšky, zelenou moučkou z trávy nebo karotkou nebo/a suchým práškem obsahujícím syntetický β -karoten. Při orální aplikaci β -karotenu je však vliv na obsah β -karotenu v krvi nepatrný, vzhledem k tomu, že β -karoten se ze střevního traktu špatně resorbuje.

Naproti tomu se parenterální aplikací β -

-karotenu obsah β -karotenu v krvi rychle zvýší a toto zvýšení přetrvává po delší časový interval.

Pro tento účel musí obsahovat injekční přípravky β -karoten v pokud možno jemně dispergované formě a obsah β -karotenu v nich musí být relativně vysoký, aby se při injekční aplikaci mohl podávat pokud možno malý objem.

U zvířat, která mají nízký obsah β -karotenu v krevní plasmě, není rychlé (během 2 dnů) a ekonomické zvýšení hladiny β -karotenu gastroenterální cestou možné. β -karoten se musí podávat parenterálně.

Obvyklé roztoky β -karotenu v rostlinných olejích obsahují však nejvýše 0,3 až 0,5 % [Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie, sv. 11 (1976), str. 106].

Takovéto koncentrace jsou však příliš nízké.

ké k tomu, aby umožnily aplikovat v potřebném objemu injekce 10 až 20 ml nutnou dávku 500 mg β -karotenu.

Z japonské zveřejněné přihlášky patentu č. 38 556/1970 je známo převádět karotenoidní sloučeniny společným rozpouštěním s alifatickými estery cukrů, termickým působením a odstraněním rozpouštědla na karotenoidní přípravky, které jsou rozpustné ve vodě. Tímto způsobem se mohou vyrábět jen asi 0,2% roztoky β -karotenu.

Dále jsou z DAS 1 210 127 známy emulze karotenu, které obsahují jako emulgátory, jakož i jako ionogenní smáčedla polyoxyethylovaný ricinový olej, nebo estery polyoxyethylensorbitanu s mastnými kyselinami. Tyto emulze nejsou však delší dobu stálé, vzhledem k tomu, že karoten vykristaluje.

Proto bylo již podle DOS 2 236 899 navrženo vyrábět emulze vyšších koncentrací za použití speciálních mýdel, tj. mýdel tris-(hydroxymethyl)aminomethanu s nasycenými nebo nenasyčenými mastnými kyselinami s 9 až 20 atomy uhlíku. Metody navržené v tomto spisu však neuspokojují vzhledem k tomu, že na jedné straně je samotné provedení spojeno v praxi s potížemi a na straně druhé se mohou vyrábět jen emulze karotenoidních sloučenin, které jsou mísitelné s vodou a které obsahují nejvýše 4 % β -karotenu.

Úkolem tohoto vynálezu bylo tudíž připravit čiré stabilní emulze, popřípadě roztoky β -karotenu s vyšší koncentrací.

Předmětem předloženého vynálezu je způsob výroby stálých vodných injekčních roztoků s obsahem β -karotenu, který spočívá v tom, že se v přítomnosti 10 až 20 % hmotnostních, vztaženo na β -karoten, antioxidačního prostředku přidá do ethoxylovaného triglyceridu mastné kyseliny s 12 až 18 atomy uhlíku, který obsahuje 20 až 60 oxethylenových jednotek, zahřátého na teplotu 160 až 180 °C, nebo do ethoxylovaného esteru sorbitanu s mastnou kyselinou s asi 20 oxethylenovými jednotkami, zahřátého na teplotu 160 až 180 °C, nebo do ethoxylované monohydroxymastné kyseliny se 14 až 17 oxethylenovými jednotkami, zahřáté na 160 až 180 °C, jako neionogenního emulgátoru, který je vhodný pro výrobu solubilizátů, β -karoten v množství celkem 20 až 30 % hmotnostních, vztaženo na emulgátor, horká homogenní směs se přidáním vody rychle ochladí na teplotu pod 100 °C a dalším přidáním vody se přípravek upraví na požadovanou koncentraci 3 až 6 % hmotnostních.

Je překvapující, že popsaným postupem se nezíská pouze mléčně kalná emulze β -karotenu, nýbrž průhledný roztok β -karotenu s obsahem β -karotenu až 6 % hmotnostních.

Jako neionogenní emulgátory, které jsou vhodné pro výrobu roztoků, přicházejí v úvahu emulgátory s hodnotou HLB (hydrofilně-lipofilní rovnováha) (srov. H. P. Fiedler, Lexikon der Pharmazie, Kosmetik und

angrenzenden Gebiete, 1971, str. 263 až 270, zvláště strana 267 až 269) 12 až 16, zejména ethoxylované triglyceridy mastných kyselin s 12 až 18 atomy uhlíku, které obsahují 20 až 60 oxethylenových jednotek; dále estery ethoxylovaného sorbitanu s mastnými kyselinami s asi 20 oxethylenovými jednotkami nebo ethoxylované monohydroxymastné kyseliny se 14 až 17 oxethylenovými jednotkami, jak se popisují v DOS 2 911 241. Takového emulgátoru se označují také jako solubilizátory, vzhledem k tomu, že se rozpouštějí ve vodě, a tím působí jako pomocná rozpouštědla pro lipofilní látky, které udržují v micelárním roztoku. Micelární roztoky se vyznačují transparentností a číroostí. Jako zvláště vhodnými neionogenními emulgátory jsou například:

glycerinpolyoxyethylenglykolricinoleát,
glycerinpolyoxyethylenglykoloxyestearát,
polyoxethylen(20)sorbitanmonoooleát,
polyoxethylen(20)sorbitanmonostearát a
monohydroxystearová kyselina s 15 oxethylenovými jednotkami.

Při výrobě těchto roztoků (solubilizátů) se postupuje tak, že se do emulgátoru zahřátého na 160 až 180 °C, který může obsahovat obvyklé antioxidační prostředky přidá 20 až 30 % hmotnostních β -karotenu, vztaženo na emulgátor, přičemž se tento přírůstek provádí po částech, a β -karoten přitom taje a prakticky ihned se rozpouští. Přidáním vody se teplota směsi rychle sníží pod 100 °C. Potom se přidáním dalšího množství vody upraví koncentrace přípravek na požadovanou koncentraci. Po filtraci a ochlazení na teplotu místnosti se získá stabilní 4 až 6%, výhodně asi 5% (% hmotnostní) transparentní solubilizát, který je stálý ještě po 12 měsících.

Jako obvyklé antioxidační prostředky, které se mohou používat při postupu podle vynálezu, lze například uvést:

butylhydroxytoluen,
butylhydroxyanisol a
d,l- α -tokoferol.

Antioxidační prostředky se používají obecně v množství od 10 do 20 % hmotnostních, vztaženo na použitý β -karoten.

Podle údajů příklad uvedeného v DOS č. 2 236 899 nemá při přidávání β -karotenu do emulgátoru překročit pokud možno teplotu 110 °C. Tento požadavek je pro odborníka pochopitelný, vzhledem k tomu, že při vyšších teplotách je nutno obávat se isomerace β -karotenu.

Je tudíž překvapující, že způsobem podle vynálezu se získá roztok (solubilizát), který je pro injekční účely dostatečně koncentrován, který v organismu zvířete plně uplatňuje svůj účinek, i když část β -karotenu je pravděpodobně isomerizována.

Příklad 1

Do čtyřhrdlé baňky s kulatým dnem o obsahu 2 litrů, která je opatřena míchadlem, přívodem pro dusík a zpětným chladičem se předloží 300 g Cremophru EL^R (glycerinpolyoxethylenglykolricinoleát) a 6 g butylhydroxytoluenu. Za míchání a pod přívodem dusíku se směs zahřeje až vnitřní teplota dosáhne 160 °C. Během asi 5 minut se přidá 66 g β -karotenu. Ohřívací lázeň se odstraní a potom se přikape voda až vnitřní teplota směsi klesne na 100 °C. Rychlým přidáním zbytku vody (celkové množství vody 828 g) a zahřátím na ohřívací lázni se teplota upraví na 60 až 80 °C. Ještě horký solubilizát se zfiltruje přes skleněnou fritu a získá se asi 5% transparentní roztok β -karotenu, který je vhodný jako injekční roztok.

Pokusy na zvířatech

Vzájemně se srovnávají 3 skupiny pokusných zvířat (černostrakaté jalovice).

skupina	průměrný obsah β -karotenu v krevní plasmě ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$)				
	den 0	den 1	den 2	den 4	den 32
1	230	1547	1705	1214	369
2	221	288	371	355	232
3	182	183	191	240	207

Jak je z uvedených hodnot patrné, je při aplikaci přípravku na bázi vodného roztoku β -karotenu obsah β -karotenu v krvi v každém časovém období podstatně vyšší než

Skupiny pokusných zvířat se ošetřují následujícím způsobem:

skupina 1

obdrží intramuskulárně 10 ml vodného roztoku β -karotenu, který obsahuje 450 mg β -karotenu.

skupina 2

obdrží intramuskulární injekci olejovitého roztoku β -karotenu, který obsahuje 450 miligramů β -karotenu.

skupina 3

neobdrží žádnou injekci β -karotenu.

Měří se průměrný obsah β -karotenu v krevní plasmě ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$) u pokusných zvířat před ošetřením a 1, 2, 4 a 32 dnů po ošetření.

v případě srovnávacího produktu. Je tudíž možné odstranit nedostatek β -karotenu jednorázovou injekcí na dobu delší než 1 měsíc a zajistit tak fyziologický průběh říje.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby stálých vodných injekčních roztoků s obsahem β -karotenu, vyznačující se tím, že se v přítomnosti 10 až 20 procent hmotnostních, vztaženo na β -karoten, antioxidačního prostředku, přidá do ethoxylovaného triglyceridu mastné kyseliny s 12 až 18 atomy uhlíku, který obsahuje 20 až 60 oxethylenových jednotek, zahřátého na teplotu 160 až 180 °C, nebo do ethoxylovaného esteru sorbitanu s mastnou kyselinou s asi 20 oxethylenovými jednotkami, zahřátého na teplotu 160 až 180 °C, nebo do ethoxylované monohydroxymastné kyseliny se 14 až 17 oxethylenovými jednotkami, zahřátého na 160 až 180 °C, jako neionogenního emulgátoru, který je vhodný pro výrobu solubilizátů β -karoten v množství celkem 20 až 30 % hmotnostních, vztaženo na emulgátor, horká homogenní směs se přidáním vody rychle ochladí na teplotu pod 100 °C a dalším přidáním vody se přípravek upraví na požadovanou koncentraci 3 až 6 procent hmotnostních.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se

tím, že se jako neionogenní emulgátor používá glycerinpolyoxethylenglykolricinoleát.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako neionogenní emulgátor používá glycerinpolyoxethylenglykoloxyestearát.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako neionogenní emulgátor používá polyoxyethylensorbitanmonooleát s 20 oxethylenovými jednotkami.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako neionogenní emulgátor používá polyoxyethylensorbitanmonostearát s 20 oxethylenovými jednotkami.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako neionogenní emulgátor používá monohydroxystearová kyselina s 15 oxethylenovými jednotkami.

7. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako antioxidačního prostředku používá butylhydroxytoluenu, butylhydroxyanisolu, d,l, α -tokoferolu v množství od 10 do 20 % hmotnostních, vztaženo na β -karoten.