



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

270 790

(21) PV 1786-89.0
(22) Přihlášeno 22 03 89

(40) Zveřejněno 13 12 89
(45) Vydáno 04 07 91

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁴
A 61 K 9/10

(75) Autor vynálezu KUBEC FRANTIŠEK RNDr.,
ŠRAJER RAJMUND RNDr.,
JUCHELKA JIŘÍ ing., OPAVA

(54) Univerzální základ pro suspenze
nebo emulze

(57) Řešení se týká univerzálního základu pro suspenze nebo emulze, který mimo běžných farmaceutických, kosmetických a potravinářských vehikulí obsahuje xanthanový polysacharid a sodnou sůl dioktylsulfojantaranu. Je široce použitelný pro suspenze nebo emulze užívané vnitřně i externě. Je použitelný ve farmacii, kosmetice, potravinářství, veterinární medicíně a řadě technických oborů.

Vynález se týká složení univerzálního základu pro suspenze a emulze s výhodnými fyziologickými vlastnostmi. Obsahuje povrchově aktivní látku a farmaceutickou pomocnou látku upravující tokové vlastnosti vzniklé suspenze, resp. emulze.

Je známý velký počet látek upravujících tokové vlastnosti suspenzí, resp. emulzí, a povrchově aktivních látek umožňujících zpracování účinných, resp. pomocných farmaceutických látek do suspenze, resp. emulze.

Takové vlastnosti suspenzí se dají ovlivňovat mnohými farmaceutickými pomocnými látkami, které patří mezi hydrokoloidy ať rostlinného původu, tak i do skupiny polosyntetických látek. Nelze opomenout ani anorganické látky s podobnými vlastnostmi.

Mnohé účinné látky se dají bez pomoci povrchově aktivních látek zpracovat do podoby suspenzí pouze obtížně, resp. jsou nezpracovatelné. Z tohoto důvodu se používá velký počet povrchově aktivních látek kationaktivních, anionaktivních a neionogenních. V materia pharmaceutica kationaktivních látek je výběr nejužší a rovněž velký počet inkompatibilit je další překážkou jejich používání. Kationaktivní látky povrchově aktivní se nehodí pro orální použití. Nejsnadněji se hledá vhodná pomocná látka mezi nesčetnými neionogenními povrchově aktivními látkami, u kterých ale fyziologické působení je často rozhodující pro jejich výběr. Nezanedbatelná není ani interakce mezi neionogenními tenzidy a řadou konzervačních látek, kde dochází k oslabení až ztrátě účinku konservancií. Anionaktivní látky jsou z hlediska sortimentu značně úzké a rovněž u mnohých hraje podstatnou roli jejich fyziologická snášenlivost, především nedráždivost, rovněž u této skupiny látek se vyskytuje velký počet inkompatibilit. Po shrnutí výše uvedených faktů lze konstatovat, že je potřebné nalézt farmaceutickou pomocnou látku, která ať již patří do kterékoliv skupiny podle ionogenity, musí být fyziologicky dobře snášenlivá, dostatečně snižovat povrchové napětí a být zcela kompatibilní se všemi složkami suspenze, resp. emulze. Největší důraz se klade na úplné vyloučení interakce s farmaceutickou pomocnou látkou upravující tokové vlastnosti suspenzí, ve smyslu vzniku inkompatibility. Při sledování jednotlivých pomocných látek ze skupiny tenzidů se sledovala jejich výhodnost z hlediska zpracování technologického, vznik inkompatibilit, ale především se uvažovaly fyziologické parametry, jako jsou iritace kůže, iritace gastrointestinálního traktu, vznik a výskyt dalších nežádoucích účinků.

Při hledání pomocných látek ze skupiny látek upravujících tokové vlastnosti se postupovalo podobně a hlavní důraz se rovněž kladl na fyziologické vlastnosti vedle ostatních výhodných parametrů, jako je snadnost technologického zpracování a možnost vzniku inkompatibility. Neočekávaně bylo zjištěno, že popsané nedostatky a problémy odstraňuje univerzální základ pro suspenze, resp. emulze, podle vynálezu, který je tvořen kombinací dvou farmaceutických látek, exaktně používaných.

Využilo se jejich precizně definovaných vlastností, které jsou dále podrobně objasněny. Rozsáhlé praktické zkoušení potvrdilo teoretické předpoklady, ze kterých se pro zkoušení vyšlo.

Základ pro suspenzi, resp. emulzi obsahuje kombinaci xanthanového polysacharidu v množství 0,1 % hmot. až 1 % hmot., sodné soli dioktylsulfojantarátu v množství 0,05 % hmot. až 1 % hmot., látek zabezpečujících stabilitu chemickou, mikrobiologickou a vody. Další farmaceutické pomocné látky jsou používány především ve vztahu k účinným látkám, které jsou v základu suspendované, resp. emulgované.

Dále je předmět vynálezu objasněn na příkladech, aniž by se na tyto omezoval.

Příklad 1

Dermální suspenze

Oxid zinečnatý	15,00 % hmot.
Xanthanový polysacharid	0,30 % hmot.
Sodná sůl dioktylsulfojantarů	0,25 % hmot.
Dowicil ^R 200	0,20 % hmot.
Voda čištěná	do 100,00 % hmot.

Poznámka: Dowicil^R je ochranná známka firmy Dow, U.S.A.

- pro konzervační přísadu chemického složení:

cis isomer 1-(3-chloralkyl) - 3,5,7 triaza

1-azoniaadamantanu v podobě hydrochloridu

Do homogenizačního zařízení se nařazuje za obvyčné teploty voda, xanthanový polysacharid, sodná sůl dioktylsulfojantarů a po dokonalém zhomogenizování se k této směsi přidá oxid zinečnatý, Dowicil 200 a zbytek vody. Po opětovném zhomogenizování se směs odpění a rozplní.

Příklad 2

Antacidum

Uhličitan vápenatý srážený	20,00 % hmot.
Xanthanový polysacharid	0,30 % hmot.
Sodná sůl dioktylsulfojantarů	0,25 % hmot.
Propionát vápenatý	0,10 % hmot.
Dowicil 200	0,20 % hmot.
Vodorozpustná aroma-mandarinka	0,15 % hmot.
Voda čištěná	do 100,00 % hmot.

Do homogenizačního zařízení se nařazuje voda za okolní teploty, xanthanový polysacharid, sodná sůl dioktylsulfojantarů a po dokonalém zhomogenizování se k této směsi přidá propionát vápenatý, Dowicil 200, uhličitan vápenatý a celá směs se dokonale zhomogenizuje. Potom se přidá aroma zbytek vody. Po opětovném zhomogenizování se směs odpění a rozplní.

Příklad 3

Antacidum

Hydroxid hlinitý koloidní (jako 100%)	7,50 % hmot.
Xanthanový polysacharid	0,30 % hmot.
Sodná sůl dioktylsulfojantarů	0,25 % hmot.
Propylester kyseliny parahydroxybenzoové	0,15 % hmot.
Aroma mint vodorozpustná	0,10 % hmot.
Voda čištěná	do 100,00 % hmot.

Do homogenizačního zařízení se nařazuje hydroxid hlinitý koloidní, přidá se xanthanový polysacharid, sodná sůl dioktylsulfojantarů a po dokonalém zhomogenizování se k této směsi přidá propylester kyseliny parahydroxybenzoové rozpuštěný v aromě a potom zbytek vody. Po opětovném zhomogenizování se směs odpění a adjustuje. Vše za okolní teploty.

Příklad 4

Dermální suspenze

Talek	20,00 % hmot.
Xanthanový polysacharid	0,30 % hmot.
Sodná sůl dioktylsulfojantararu	0,25 % hmot.
Směs metyl a propylesteru kys. parahydroxybenzoové (v poměru 4 : 1)	0,20 % hmot.
Voda čištěná	do 100,00 % hmot.

Do homogenizačního zařízení se za okolní teploty našaržuje voda, xanthanový polysacharid, sodná sůl dioktylsulfojantararu a vše se dokonale homogenizuje. K této směsi se přidá talek a ve zbytku vody rozpuštěné konzervační látky. Opět se homogenizuje. Vzniklá suspenze se odpění a adjustuje.

Příklad 5

Dermální suspenze

Síran zinečnatý heptahydrát	14,72 % hmot.
Hydroxid vápenatý	3,56 % hmot.
Xanthanový polysacharid	0,30 % hmot.
Sodná sůl dioktylsulfojantararu	0,25 % hmot.
Kyselina mléčná 80% hmot.	2,00 % hmot.
Voda čištěná	do 100,00 % hmot.

Za okolní teploty se do homogenizačního zařízení našaržuje voda, síran zinečnatý heptahydrát, hydroxid vápenatý, xanthanový polysacharid, sodná sůl dioktylsulfojantararu a kyselina mléčná. Po dokonalém zhomogenizování se přidá kyselina sorbová rozpuštěná v čištěné vodě a znovu se dokonale zhomogenizuje. Po odpěnění se adjustuje.

Příklad 6

Hepatoprotektivní přípravek

Silymarin (směs rostlinných bioflavonoidů)	10,00 % hmot.
Xanthanový polysacharid	0,30 % hmot.
Sodná sůl dioktylsulfojantararu	0,25 % hmot.
Cyklamát sodný	3,00 % hmot.
Kyselina sorbová	0,15 % hmot.
Kyselina benzoová	0,15 % hmot.
Kyselina citronová	2,00 % hmot.
Žluť SY	0,10 % hmot.
Směsná vodorozpustná aroma citron a mandarinky	0,20 % hmot.
Voda čištěná	do 100,00 % hmot.

Příklad 6 - Způsob přípravy

Za okolní teploty se do homogenizačního zařízení do čerstvě převařené vody našaržuje xanthanový polysacharid, sodná sůl dioktylsulfojantararu, cyklamát sodný a žluté barvivo. Po dokonalém zhomogenizování se přidá silymarin a opět se připraví homogenní směs, ke které se přidá kyselina citronová a ve směsi arom rozpuštěné kyseliny benzoové a sorbové. Po zhomogenizování se přidá zbytek vody, následuje další homogenizace, odpěnění a rozplnění.

Příklad 7

Přípravek proti slunečnímu záření

Olej olivový	20,00 % hmot.
Xanthanový polysacharid	0,30 % hmot.
Sodná sůl dioktysulfojantaranu	0,25 % hmot.
UF - filtr A	0,50 % hmot.
2-brom-2-nitropropan 1,3-diol	0,05 % hmot.
Kyselina mléčná	2,00 % hmot.
Voda čištěná	do 100,00 % hmot.

Poznámka: UF - filtr A (například: Parsol 1878, fy. Givaudan)

Do homogenizačního zařízení se za okolní teploty našaržuje voda, xanthanový polysacharid, sodná sůl dioktysulfojantaranu, vše se dokonale zhomogenizuje, potom se přidá olivový olej a UF - filtr A, 2-brom-2-nitropropan 1,3-diol, kyselina mléčná a zbytek vody. Po opětovné homogenizaci se odpěňuje a adjustuje.

Příklad 8

Antacidum

Oxid hořečnatý	10,00 % hmot.
Xanthanový polysacharid	0,30 % hmot.
Sodná sůl dioktysulfojantaranu	0,25 % hmot.
Sacharin rozpustný	0,12 % hmot.
Cyklamát sodný	1,00 % hmot.
Aroma mint vodorozpustná	0,30 % hmot.
Voda čištěná	do 100,00 % hmot.

Za okolní teploty se do vody v homogenizačním zařízení našaržuje xanthanový polysacharid, sodná sůl dioktysulfojantaranu, rozpustný sacharin, cyklamát sodný a směs se dokonale zhomogenizuje. Potom se přidá aroma a zbytek vody. Po zhomogenizování, odpěnění se rozplní.

Příklad 9

Antiulcerosum

Gallan vizmutitý	10,00 % hmot.
Xanthanový polysacharid	0,30 % hmot.
Sodná sůl dioktysulfojantaranu	0,25 % hmot.
Benzoan sodný	0,20 % hmot.
Voda čištěná	do 100,00 % hmot.

Příklad 9 - Způsob přípravy

Do homogenizačního zařízení se do vody při okolní teplotě přidá ke xanthanovému polysacharidu sodná sůl dioktysulfojantaranu a benzoan sodný. Po zhomogenizování se přidá gallan vizmutitý zásaditý a zbytek vody. Homogenní směs se odpění a adjustuje.

Příklad 10

Donátor vápníku a fosforu

Fosforečnan vápenatý	5,00 % hmot.
Xanthanový polysacharid	0,30 % hmot.
Sodná sůl dioktylsulfojantararu	0,25 % hmot.
Kyselina fosforečná (85 % hmot.)	0,50 % hmot.
Kyselina sorbová	0,15 % hmot.
Aroma mango vodorozpustná	0,20 % hmot.
Voda čištěná	do 100,00 % hmot.

Do čištěné vody v homogenizačním zařízení se za okolní teploty přidá ke xanthanovému polysacharidu sodná sůl dioktylsulfojantararu, kyselina fosforečná a směs se dokonale zhomogenizuje. Potom se přidá v aromě rozpuštěná kyselina sorbová a zbytek vody. Po zhomogenizování a odpěnění se rozplní.

Příklad 11

Antibiotická suspenze

Chloramfenikol báze	5,00 % hmot.
Xanthanový polysacharid	0,30 % hmot.
Sodná sůl dioktylsulfojantararu	0,25 % hmot.
Siřičitan sodný	0,15 % hmot.
Dvojsodná sůl kyseliny etylendiamintetraoctové	0,05 % hmot.
Benzoan sodný	0,20 % hmot.
Voda čištěná	do 100,00 % hmot.

Do homogenizačního zařízení se nařazuje voda, xanthanový polysacharid, sodná sůl dioktylsulfojantararu, dvojsodná sůl kyseliny etylendiamintetraoctové, siřičitan sodný a benzoan sodný. Po dokonalém zhomogenizování se přidá zbytek vody, znovu se promísí, odpění a adjustuje.

Příklad 12

Antiulcerozum, lokální anestetikum

Oxethazain	10,00 % hmot.
Xanthanový polysacharid	0,30 % hmot.
Sodná sůl dioktylsulfojantararu	0,25 % hmot.
Askorbát sodný	0,20 % hmot.
Siřičitan sodný	0,15 % hmot.
Benzoan sodný	0,20 % hmot.
Voda čištěná	do 100,00 % hmot.

Ve vodě se zhomogenizuje ve vhodném zařízení xanthanový polysacharid a sodná sůl dioktylsulfojantararu za okolní teploty. Ke směsi se přidá oxethazain, siřičitan sodný, askorbát sodný, benzoan sodný a zbytek vody. Po opětovné homogenizaci se směs odpění a adjustuje.

Příklad 13

Laxativum

Frangulaemodin dokusát	10,00 % hmot.
Xanthanový polysacharid	0,30 % hmot.
Sodná sůl dioktylsulfojantaranu	0,25 % hmot.
Siřičitan sodný	0,15 % hmot.
Sorbitol	20,00 % hmot.
Aroma karamel (vodorozpustná)	0,30 % hmot.
Benzoan sodný	0,15 % hmot.
Voda čištěná	do 100,00 % hmot.

Ve vhodném homogenizačním zařízení se při okolní teplotě v čištěné vodě připraví směs s xanthanovým polysacharidem a sodnou solí dioktylsulfojantaranu. Potom se přidá sorbitol, siřičitan sodný, frangulaemodin dokusát, benzoan sodný, aroma a zbytek vody. Po další homogenizaci se odpěňuje a adjustuje.

Příklad 14

Veterinární přípravek - antitreumatodikum

β , β' -bis-4-acetamidofenyloxyetyler	18,00 % hmot.
Xanthanový polysacharid	0,30 % hmot.
Sodná sůl dioktylsulfojantaranu	0,25 % hmot.
Siřičitan sodný	0,20 % hmot.
Dvojsodná sůl kyseliny diaminotetraoctové	0,10 % hmot.
Metylester kyseliny parahydroxybenzoové	0,15 % hmot.
Fosforečnan dvojsodný dodekahydrát	0,60 % hmot.
Kyselina citronová monohydrát	0,05 % hmot.
Voda čištěná	do 100,00 % hmot.

V homogenizačním zařízení se do převařené vody disperguje xanthanový polysacharid, sodná sůl dioktylsulfojantaranu, metylester kyseliny parahydroxybenzoové, dvojsodná sůl kyseliny diaminotetraoctové, kyselina citronová, fosforečnan dvojsodný, siřičitan sodný a účinná látka. Po dokonalé homogenizaci se odpěňuje a rozplňuje.

Účinná látka působí proti motolicím, především jejich vývojovým stádiím. Farmakologické zkoumání bylo prováděno s dávkou $1\,500\text{ mg.kg}^{-1}$ při perorálním podání ovcím. Střední smrtná dávka substance je u myši vyšší než $3\,000\text{ mg.kg}^{-1}$ živé hmotnosti. Snášitelnost suspenze byla zkoušena i u jehňat. Sledována byla histologie, hematologické a jiné biochemické parametry. Účinnost přípravku byla v rozmezí od 70 do 97 %. Přípravek byl podobně hodnocen helmintologicky a bylo konstatováno, že poskytuje 100 % účinnost proti juvenilním formám motolic a snižuje intenzitu invazí. Po stránce technologické je přípravek snadno připravitelný a uvedené složení je stabilní 3 roky při běžných skladovacích podmínkách.

Příklad 15

Veterinární přípravek

3,5,6,3',5'-pentachlor-2,2-dihydroxybenzanilid	20,00 % hmot.
Xanthanový polysacharid	0,30 % hmot.
Sodná sůl dioktylsulfojantaranu	0,25 % hmot.
Siřičitan sodný	0,10 % hmot.
Metylester kyseliny parahydroxybenzoové	0,15 % hmot.
Voda čištěná	do 100,00 % hmot.

V homogenizačním zařízení se do čištěné převařené vody přidá ke xanthanovému polysacharidu metylester kyseliny parahydroxybenzoové a sodná sůl dioktylsulfojantararu, vše se dokonale zhomogenizuje. Potom se přidá účinná látka a siřičitan sodný, znovu se zhomogenizuje. Po odpěnění se rozplní.

Příklad 16

β, β' -bis-4-acetamidofenyloxyetyler	9,00 % hmot.
Xanthanový polysacharid	0,30 % hmot.
Sodná sůl dioktylsulfojantararu	0,25 % hmot.
Sodná sůl sacharinu	0,15 % hmot.
Směsná ovocná aroma vodorozpustná	0,20 % hmot.
Siřičitan sodný	0,10 % hmot.
Metylester kyseliny parahydroxybenzoové	0,10 % hmot.
Kyselina citronová	0,05 % hmot.
Voda čištěná	do 100,00 % hmot.

Do homogenizačního zařízení se do čištěné převařené vody přidá ke xanthanovému polysacharidu sodná sůl dioktylsulfojantararu a vše se dokonale zhomogenizuje. Ke směsi se přidá sacharin, siřičitan sodný, kyselina citronová a v aromě rozpuštěný metylester kyseliny parahydroxybenzoové a celé množství účinné látky. Po novém zhomogenizování se odpění a rozplní.

Příklad 17

Kosmetický přípravek

Stearan zinečnatý	10,00 % hmot.
Xanthanový polysacharid	0,10 % hmot.
Sodná sůl dioktylsulfojantararu	1,00 % hmot.
Makrogol 4 000 lanolin (50 %)	4,00 % hmot.
Parfémová vodorozpustná kompozice	0,10 % hmot.
2-brom-2 nitropropan 1,3-diol	0,05 % hmot.
Kyselina mléčná	0,80 % hmot.
Voda čištěná	do 100,00 % hmot.

V homogenizačním zařízení se do čištěné vody přidá ke xanthanovému polysacharidu sodná sůl dioktylsulfojantararu a dokonale se zhomogenizuje. Ke směsi se přidá stearan zinečnatý, makrogol 4 000 lanolin, parfém, 2-brom-2nitropropan 1,3-diol a kyselina mléčná. Po opětovném zhomogenizování se odpění a adjustuje.

Příklad 18

Veterinární přípravek

Methyl 5-/fenylthio/-2-benzimidazol - karbamát	5,00 % hmot.
Xanthanový polysacharid	0,50 % hmot.
Sodná sůl dioktylsulfojantararu	0,25 % hmot.
Citronan sodný	0,10 % hmot.
Kyselina citronová	1,50 % hmot.
Metylester kyseliny parahydroxybenzoové	0,12 % hmot.
Propylester kyseliny parahydroxybenzoové	0,02 % hmot.
Voda čištěná	do 100,00 % hmot.

V homogenizačním zařízení se do čištěné vody přidá ke xanthanovému polysacharidu sodná sůl dioktysulfojantarátu a dokonale se zhomogenizuje. Ve směsi se rozpustí citronan sodný, kyselina citronová, oba estery kyseliny parahydroxybenzoové. Směs se doplní vodou a dokonale se zhomogenizuje. Po odpěnění se rozplní.

Příklad 19

Základ pro suspenzi připravovanou v čas potřeby

Xanthanový polysacharid	0,300 % hmot.
Aerosol OT - 70	0,325 % hmot.
Aerosil ^R - 200	ad 1,000 % hmot.

Aerosil^R - koloidní oxid křemičitý (fy. Degussa)

Postup zpracování

V homogenizátoru se smíchá Aerosol OT - 70 s xanthanovým polysacharidem a s Aerosilem^R. Dále se zpracuje na extruderu na granulát.

Příklad 20

Základ pro emulzi připravovanou v čas potřeby

Xanthanový polysacharid	0,300 % hmot.
Aerosol OT - 70	0,325 % hmot.
Cukr řepný	ad 1,000 % hmot.

Aerosol OT - 70 - je chráněný název pro 70% roztok dioktysulfojantarátu v 1,2-propandiolu

Postup zpracování

V homogenizátoru se smíchá Aerosol OT - 70 s xanthanovým polysacharidem a s cukrem řepným. Dále se zpracuje na extruderu na granulát.

Xanthanový polysacharid (Xanthan gum, Xanthan Gummi). Uveden je v National Formulary (NF XVI), Washington 1985. Charakterizovaný je v "Food Chemicals Codex", 2.nd.Ed. 1972, National Academy of Sciences, Washington, D.C. na str. 856. V podstatě se jedná o přírodní polysacharid o vysoké molekulové hmotnosti 2 000 000, ale též uváděno 13 000 000 až 50 000 000 (Dintzis, F. F., Babcock, G. E., and Tobin R., 1970. Carbohydr. Res. 13, 257 - 67). Vyrábí se fermentací glukózy ve vhodném mediu pomocí mikroorganismu *Xanthomonas campestris* (Jeanes, A. R., Pittsley, J. E., and Senti, F. R. 1961, J. Appl. Polymer Sci. 5, 519 - 526). Jeho molekula se skládá ze tří monosacharidů - manózy, glukózy a glukoronové kyseliny (Sloneker, J. H., and Jeanes, A. R. 1962. Can. J. Chem. 40, 2066 - 71).

Vyznačuje se:

Výbornou chemickou stabilitou v roztoku, viskozita je nezávislá na teplotě až do 100 °C, a to i za přítomnosti elektrolytů, viskozita je nezávislá na pH, je možné přímo rozpustit xanthanový polysacharid v 10 % hmot. roztoku kyseliny chlorovodíkové a též bez poškození odolá roztoku hydroxidu draselného až do koncentrace 20 % hmot., je rozpustný v horké i ve studené vodě, roztok je stabilní vůči vlivu mrazu, i při nízkých koncentracích xanthanového polysacharidu se dosáhne vysoké viskozity roztoku. Fyziologicky je zcela indiferentní i při vysokém dávkování.

Dioktylsulfojantaran sodný

Synonyma: Natrium dioctylsulfosuccinat, Dioctyl sodium sulfosuccinate, Aerosol OT, Sulfimel DOS 100, Alphasol OT, Vatsol OT, Doxinate

Chemické názvosloví: Bis-/2-ethylhexyl/-natrium sulfosuccinate

Sumární vzorec: $C_{20}H_{37}NaO_7S$

Molekulová hmotnost: 444,57

Zařazení : smáčedlo (snížení povrchového napětí), solubilizátor, emulgátor, změkčovadlo, rovněž jako léčivo (projímadlo).

Biochemické aspekty

Údaje o vstřebávání a mechanismus vylučování této látky nejsou k dispozici, ale o povrchově aktivních látkách je známo, že se vstřebávají kůží a pravděpodobně také sliznicí.

Krysa

Dioktylsulfojantaran sodný značený ^{35}S byl podáván perorálně v jedné dávce ve směsi alkoholu s vodou (1 : 1, V/V) bílým krysám vážícím 200 g. Zvířata byla krmena a napájena vodou ad libitum. Více jak 85 % podaného dioktylsulfojantaranu sodného bylo vyloučeno během 24 až 28 hodin po podání a k úplnému vyloučení došlo během 96 až 120 hodin. Močí bylo vyloučeno 25 až 35 % 24 až 48 hodin po podání, po této době již jen stopová množství této látky. Výkaly obsahují více než 66 % (radioaktivního značkovače) ukazuje se tedy, že hlavní cestou vylučování je gastrointestinální trakt. Tkáň krysy po 96 až 168 hodinách po dávkování obsahuje pouze stopy po radioaktivně označené látce.

V jiné studii byl dvěma krysám podán v jedné dávce perorálně 5 mg nebo 10 mg dioktylsulfojantaran sodný ve vodě a dvěma krysám v jedné dávce 10 mg látky intravenózně. Pět krys dostalo perorálně jednu dávku o velikosti 5,8 mg 2-ethylhexanolu ve 40 % etanolu. Z celkově podané dávky bylo 18,6 % a 15,5 % vyloučeno močí a 0,9 a 8,7 % výkaly během 24 hodin, po perorálním podání dávky 5 nebo 10 mg. Zvířata, která dostala dioktylsulfojantaran i. v., vyloučila během 24 hodin 12,3 až 15,5 % močí a ne stolicí. Vzorek moči, získaný za 24 až 48 hodin od testovaných zvířat, nedosahoval detegovatelné stopy 2-ethylhexanolu. Krysy, které dostaly 2-ethylhexanol, vyloučily 3,1 % dávky močí a 3,8 % stolicí během 24 hodin po podání.

Krysí samec dostal 100 mg/kg tělesné hmotnosti dioktylsulfojantaran sodný značený radioaktivně izotopem uhlíku ^{14}C . Močí se vyloučilo během 24 hodin 64,1 % radioaktivity a přibližně 1 % během 24 až 48 hodin. Stolicí se vyloučilo za stejné časové období 27,4 % resp. 0,9 %. Dioktylsulfojantaran je u krysy rozsáhle metabolisován, poněvadž je přítomen v moči a pouze malé množství je přítomné ve stolicí.

Králík

Dvě králičí samice dostaly 4 mg ^{14}C značeného dioktylsulfojantaranu sodného. Jedno zvíře dostalo látku orálně a druhé intravenózně. Každá z cest podání vedla k výsledku, že více než 90 % radioaktivity se vyloučilo močí (87 % a 69,7 %, v intervalu do 24 hodin po podání, orálně nebo i. v.), Rozborem vzorku moči (za 24 hodin) se ukázaly stejné metabolity, tedy nezávisle na způsobu podání.

Pes

Dvěma psům (beagle) byl podán radioaktivně značený dioktylsulfojantarán sodný v množství 4 mg/kg tělesné hmotnosti, jednomu orálně a druhému intravenózně. Analýzou krve na 2-ethylhexanol se ukázalo, že v případě i. v. podání se hladina této látky v krvi během první hodiny rychle snižuje a je nulová v osmé hodině. Po orálním podání je po první hodině v krvi malé množství látky a hladina je nulová v osmé hodině. Každý způsob podání vede k podobným závěrům na způsob metabolismu. Okolo 21 % radioaktivity je vyloučeno močí během prvních 24 hodin, celý zbytek radioaktivity je vyloučen výkaly (70 %) během 24 až 48 hodin po podání.

Toxikologické studie

Akutní toxicita

Zvíře	LD ₅₀ mg/kg
=====	
Krysa	1 800 p. o.
Myši	3 980 p. o.
Myš	1 500 p. o.

Myši snášely 0,2 ml 5 % roztoku s.c., ačkoliv se v místě vpichu vyvinula alcerace a nekrosa, nebo 0,5 ml 0,2 % dioktylsulfojantaránu sodného i. p. nebo 0,25 ml 0,5 % látky i. v., které vedly často k hemolýze. Testy kožní dráždivosti s 1 % dioktylsulfojantaránu sodného neprokázaly dráždivost.

Krátkodobé studie

Krysa

Skupině pěti krysích samců byla podávána potrava s obsahem 0 %, 2 %, 4 % a 8 % dioktylsulfojantaránu sodného, po dobu 16 týdnů. Bylo zaznamenáno z pomalého růstu při koncentraci 2 % bez úmrtí, jedno zvíře uhynulo při 4 % koncentraci a všechna zvířata uhynula během týdne při koncentraci 8 % na poruchy gastrointestinálního traktu.

Jiné skupině pěti krysích samců a pěti krysích samic bylo podáváno 0; 0,19; 0,37; 0,55; 0,75; a 0,87 g/kg tělesné hmotnosti dioktylsulfojantaránu sodného po dobu 24 týdnů. Žádný úhyn nebyl pozorován, ale bylo pozorováno snížení hmotnosti v porovnání s kontrolou. Žádný signifikantní efekt na krev nebyl zaznamenán. Histologie jater, sleziny, ledvin, pankreasu, žaludku, močového měchýře, gonád, srdce, plic, mozku a míchy neukázala nic pozoruhodného.

V další pokusné skupině 12 samců a 12 samic krys bylo podáváno množství 0; 0,5 %; 1,04 %; a 1,4 % dioktylsulfojantaránu sodného po 26 týdnů. Nebyl pozorován signifikantní rozdíl mezi zvířaty krmenými zkoušenou látkou a kontrolním souborem s výjimkou samic, které vykázaly lehký pokles při 1 % a 1,5 % množství po třech týdnech. Žádný nežádoucí účinek se neobjevil při zkoumání krve, moči, v příjmu potravy, váze sleziny, jater, nadledvinek, ledvin, gonád, jakož i při histologii srdce, plic, jater, sleziny, ledvin, nadledvinek, moč. měchýře, štítné žlázy, pankreasu, svalů, kostí, gonád a thymu. Dvě zvířata z kontrolního souboru a čtyři z testovaného (1,5 % množství) uhynula, z toho 2 na hepatogickou gastroenteritidu.

Králík

Sedmi králíkům bylo podáno intragastrálně 0,5 g dioktylsulfojantaranu sodného na kg tělesné hmotnosti denně po 24 týdnů. Tři zvířata uhynula na mohutnou diarehu a anorexii, dvě z neznámých příčin a dvě zvířata přežila bez patologických příznaků při makroskopickém i histologickém vyšetření jater, sleziny, ledvin, pankreasu, moč. měchýře, gonád, srdce, plic, střeva a CNS.

Opice

Tři opice dostaly intragastrálně 0,125 g dioktylsulfojantaranu sodného na kg tělesné hmotnosti denně po 24 týdnů. Vyšší dávky pro výskyt gastrointestinální iritace nebyly snášeny. Žádné patologické příznaky při makroskopickém i histologickém zkoumání jater, sleziny, pankreasu, ledvin, střeva, moč. měchýře, gonád, srdce, plic a CNS nebyly zjištěny.

Pes

Skupiny tři psů dostávaly 0,1 mg nebo 0,25 mg na kg tělesné hmotnosti po dobu 24 týdnů. Vyšší dávky vykazaly gastrointestinální dráždivost. Všichni psi ztratili na hmotnosti, ale toto se nepřičítalo dioktylsulfojantaranu sodnému. Makroskopické a histopatologické zkoumání neukázalo žádné abnormality u jater, sleziny, pankreasu, ledvin, střeva, moč. měchýře, gonád, srdce, plic a CNS.

Dlouhodobé studie

Krysa

Skupinám dvanácti krysích samců bylo podáváno 0; 0,25 %; 0,5 %; a 1 % dioktylsulfojantaranu sodného ve stravě po dobu dvou roků. Tělesná hmotnost trochu poklesla u 1 % koncentrace během prvních tří měsíců a byla výraznější během prvního roku. Žádné patologické změny nebyly zaznamenány při makroskopickém sledování a při histologickém zkoumání plic, srdce, jater, sleziny, pankreasu, žaludku, střeva, ledvin, nadledvinek, gonád, štítné žlázy, příštítných tělísek, kostí a svalů.

Pozorování u lidí

Dioktylsulfojantaran sodný je používán jako projímadlo (změkčující) v obrovském množství a po mnoho let (od r. 1943) u dětí i dospělých.

U chronické zácpy je používán jako změkčující, ale ne laxativní, účinek se dostává za jeden až dva dny po podání. Doporučená dávka je 10 až 20 mg denně pro děti, 10 až 60 mg pro dospělé (denně), výjimečně 100 mg. Od 300 mg můžeme očekávat vedlejší nežádoucí účinky.

Souhrn

Množství, které nevyvolává příznaky intoxikace:

Krysa - 0,5 % (5 000 ppm) v potravě, což je ekvivalentní 250 mg/kg tělesné hmotnosti

S použitím materiálu: Wld. Hlth. Org. Techn. Rep. Ser., No. 557 (1974) Toxicological Evaluation of some Food Colours, Enzymes, Flavour Enhancers, Thickening Agents, and certain Food Additives /Diethyl Sodium Sulfosuccinate pp. 175 - 181/.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Univerzální základ pro suspenze nebo emulze používané ve farmacii, kosmetice a potravinářství ve formě roztoku nebo prachové směsi, popřípadě s přidavkem běžných pomocných látek, vyznačující se tím, že obsahuje 0,05 až 1 % hmot. dioktylsulfojantarátu sodného a 0,1 až 1 % hmot. xanthanového polysacharidu.