

ROMANIA



(19) **OFICIUL de STAT**
pentru INVENTII si MARCI
BUCURESTI

(11) **Nr. brevet: 106136 B1**
(51) **Int.Cl.⁵ C 07 D 473/06**

(12)

BREVET DE INVENTIE

Hotarirea de acordare a brevetului de inventie poate fi revocata
in termen de 6 luni de la data publicarii

(21) Nr. cerere: 142276

(61) Perfectionare la brevet:
Nr.

(22) Data de depozit: 03.11.89

(62) Divizata din cererea:
Nr.

(30) Prioritate:

(86) Cerere internationala PCT:
Nr.

(41) Data publicarii cererii:
BOPI nr.

(87) Publicare internationala:
Nr.

(42) Data publicarii hotaririi de acordare a brevetului:
26.02.93 BOPI nr. 2/93

(56) Documente din stadiul tehnicii:
FR 2390164; 2353553; JP 58144385

(45) Data publicarii brevetului:
BOPI nr.

(71) Solicitant: Institutul de Medicina si Farmacie, Iasi, RO

(73) Titular: (72)

(72) Inventatori: Danila Gheorghe, Rusu Georgeta, Iasi, RO

(54) Combinatii hidrosolubile

(57) **Rezumat:** Inventia se refera la combinatii hidrosolubile ale teofilinei cu imidazolul in raport molar 1:1, respectiv 1:2, cu proprietati antiastmatice, solutii apoase prezentind pH mult mai apropiat pH-ului

fiziologic decit cel al solutiilor apoase de aminofilina. Procedeu pentru prepararea acestora consta in tratarea solutiilor alcoolice de teofilina cu imidazolul.

Revendicari: 2

RO 106136 B1



Prezenta invenția se referă la combinații hidrosolubile ale teofilinei cu proprietăți antiastmatice care pot fi utilizate ca înlocuitori ai aminofilinei precum și la un procedeu de preparare a acestora.

Se cunosc diverse combinații ale teofilinei care sînt utilizate ca medicamente antiastmatice sau hipertensive ca, de exemplu, teofilin-piperazina, teofilina-natriuglicinat, teofilina-lizina.

Cel mai frecvent utilizat în terapeutică ca derivat hidrosolubil al teofilinei este Aminofilina (Eufilina), care după monografia prezentată în Farmacopeea Română ed.IX, este o combinație labilă de teofilină ($C_7H_8N_4O_2 \cdot H_2O$, Gr.mol.198,19) cu etildiamina ($C_2H_8N_2$, Gr.mol.78.12), în proporții aproximativ echivalente ; conține 78...82,5%, $C_7H_8N_4O_2$ și 12...14% $C_2H_8N_2$. Deși solubilitatea în apă este 1 : 5, pH-ul soluției apoase este puternic alcalin = 9,5. Ca atare, administrarea parenterală repetată a acestor soluții conduce la iritarea țesuturilor sau chiar la necrozarea lor. Se cunosc combinații cu acțiune antiastmatică constituite din metilxantină de tip teofilină cu aminofiline cu un produs *beta* - simpaticomimetic. Introducerea în combinație a imidazolului are un rol benefic în proprietățile antiastmatice și antiagregant-plachetare, fiind cunoscută utilizarea acestuia în asociere cu unii derivați ai teofilinei așa cum sînt oxifilina și diprofilina, în diferite forme farmaceutice (Brevet RO nr. 86248).

Produsele, conform invenției, sînt combinații ale teofilinei cu imidazolul în proporție molară de 1 : 1 sau 1 : 2, substanțe solide, de culoare albă, cu puncte de topire 272...279°C, solubile în apă la rece, soluțiile apoase avînd un pH apropiat celui fiziologic.

Procedeu de preparare a acestor compuși constă în tratarea unei soluții

alcoolice de teofilină cu imidazol și încălzire la reflux.

Invenția prezintă avantajul că extinde gama combinațiilor hidrosolubile ale teofilinei ce pot fi utilizate ca substanțe medicamentoase cu proprietăți antiastmatice.

Se dau în continuare exemple de realizare a procedurii conform invenției.

Exemplul 1. Teofilino-imidazol (raport molar 1 : 1)

5,95 g (0,03 mol) teofilină se solvă în 150 ml alcool etilic 96° prin încălzire pe baie de apă după care se adaugă 2,04 g (0,03 mol) imidazol. Masa de reacție se menține pe baie de apă la fierbere timp de 15 min, se filtrează fierbinte, iar din filtrat la rece separă cristale albe care se filtrează și se usucă la temperatura camerei. Rendimento 7,70 g. Punct de topire 272...273°C. Produsul este solubil în apă la rece, insolubil în eter etilic și benzen, solubil la cald în alcool etilic 96°, acetonă, clorofom, propilenglicol, dimetrlformamidă și dimetilsulfoxid.

Soluția apoasă 1%, prezintă pH=6,62 (determinare efectuată la pH-ul neutru).

Exemplul 2. Teofilino imidazol (raport molar 1 : 2)

1,98 g (0,01 mol) teofilină se solvă în 50 ml alcool etilic 96° după care se adaugă 1,36 g (0,02 mol) imidazol. Masa de reacție se menține pe baie de apă la fierbere timp de 15 min, se filtrează fierbinte, iar din filtrat la rece separă cristale care se filtrează și se usucă la temperatura camerei. Rendimento 2,9 g. Punct de topire 278...279°C. Produsul este solubil în apă la rece, insolubil în eter și benzen, solubil la cald în alcool etilic 96°, propilenglicol, acetonă, clorofom, dimetilformamidă și dimetilsulfoxid. Soluția apoasă 2% prezintă pH=8,00.

După cum se constată din exemple, procedeu constă în reacționarea teofilinei cu imidazolul în raport molar 1 : 1 sau 1 : 2, în mediu de alcool etilic 96° la temperatura de reflux, filtrarea soluției fierbinți obținute, răcirea filtratului, separarea prin esorare a precipitatului format, uscarea acestuia la temperatura camerei.

Revendicări

1. Combinații hidrosolubile ale teofilinei, caracterizate prin aceea că,

5 sînt constituite din teofilină și imidazol în raport molar 1 : 1 sau 1 : 2, prezentîndu-se ca substanțe solide, de culoare albă, cu puncte de topire cuprinse între 272 și 279°C, solubile în apă la rece, soluțiile apoase avînd un pH apropiat celui fiziologic.

10 2. Procedeu pentru prepararea compușilor conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că, soluții alcoolice de teofilină se tratează cu imidazolul la raport molar 1 : 1 respectiv 1 : 2, la reflux.

Președintele comisiei de invenții: biolog Nicola Nicolin
Examinator: ing. Orașanu Cornelia

Grupa 12

Preț lei 440.00

Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
Tehnoredactare computerizată și multiplicare: "Societatea Autonomă de Informatică SAI" S.R.L.